Parijs 1972

Université René Descartes
Faculte de Médecine Necker - Enfants Malades

Année 1972

THÈSE

N° 20

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

SALNELLE Monique
née le 21. 7. 1946 à Neuilly sur Seine

Présentée et soutenue publiquement le 19

ETUDE CLINIQUE ET PRONOSTIQUE DES ENFANTS AYANT PRESENTE UNE HYPERBILIRUBINEMIE NEONATALE SANS INCOMPATIBILITE TRAITES PAR EXANGUINO-TRANSFUSION

Président : M. R. MANDE *, Professeur*

Imprimé chez S.A. Publicité & Impression
118 Champs Elysées - Paris 8e

Université René Descartes
Faculte de Médecine Necker - Enfants Malades

Année 1972

THÈSE

N° _

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

SALNELLE Monique
née le 21. 7. 1946 à Neuilly sur Seine

Présentée et soutenue publiquement le ..... *19* .....

ETUDE CLINIQUE ET PRONOSTIQUE DES ENFANTS AYANT PRESENTE UNE HYPERBILIRUBINEMIE NEONATALE SANS INCOMPATIBILITE TRAITES PAR EXANGUINO-TRANSFUSION

Président : M. R. MANDE , *Professeur*

Imprimé chez S.A. Publicité & Impression
118 Champs Elysées - Paris 8°

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A ma famille

A mes amis

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549204_0009

A Monsieur le Professeur R. MANDE

qui m'a fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.
Qu'il veuille trouver ici l'expression de ma respectueuse et profonde gratitude.

A mon Maître Monsieur G. SEE

qui a inspiré le sujet de cette thèse.
Qu'il veuille trouver ici l'expression de ma reconnaissance pour la richesse de son enseignement.

A Monsieur PINON,

pour les conseils qu'il m'a donnés,
mes vifs remerciements.

P L A N

I - INTRODUCTION

II - HISTORIQUE ET PHYSIOPATHOLOGIE

III - RESUME DES OBSERVATIONS
- à la naissance
- étapes du développement
- bilan actuel

IV - ANALYSE DES OBSERVATIONS
1 - le terme
2 - le poids de naissance
3 - l'ictère
4 - signes de gravité de l'ictère
5 - l'anémie

V - L'EXSANGUINO-TRANSFUSION
A - méthode
B - incidents dûs à l'exsanguino-transfusion
C - indications

VI - PRONOSTIC
1 - le développement
2 - à long terme

VII - DISCUSSION THERAPEUTIQUE

VIII- CONCLUSIONS.

I N T R O D U C T I O N

L'ictère nucléaire est la plus dangereuse des complications de l'ictère néo-natal, mais c'est aussi celle qu'on peut prévenir le plus facilement. On peut le définir comme un dommage irréversible du cerveau d'installation brutale se développant presque exclusivement chez les nouveaunés avec un taux plasmatique élevé de bilirubine indirecte. Bien que classiquement associé avec l'i. compatibilité Rh ou ABO, l'ictère nucléaire se voit aussi avec le déficit en enzyme agissant sur la glycuro-conjugaison, l'ictère du prématuré et d'autres types d'ictère sans obstruction.

La survie après un ictère nucléaire entraîne inévitablement un sévère handicap : athétose, surdité et déficit intellectuel sont des séquelles courantes. La prévention est cruciale. Comme l'évidence clinique d'un ictère nucléaire n'apparaît pas avant que le dommage organique n'existe déjà, la prévention doit anticiper les signes cliniques et doit dépendre d'une interprétation correcte des données du laboratoire.

Dans cette optique nous avons fait au centre des prématurés et à la maternité de Saint-Denis une étude des enfants ayant présenté une hyperbilirubinémie sans incompatibilité et qui ont été exsanguinés de 1961 à 1970 soit 47 cas.

Les enfants présentant une incompatibilité Rh et ABO

ont été exclus et seront étudiés dans une autre thèse.

Seulement 24 ont répondu à la convocation et ont pu être examinés au point de vue du développement physique et intellectuel.

Aussi notre but sera double :

- étudier à propos de nos observations :
  . le mécanisme de l'hyperbilirubinémie
  . l'ictère nucléaire dans la littérature
  . la corrélation entre le taux de bilirubine dans le sang et les signes neurologiques
  . les moyens de prévention de l'hyperbilirubinémie
- et retrouver dans notre étude personnelle chez ces enfants exsanguinés d'éventuels troubles psycho-moteurs ou sensoriels.

II - HISTORIQUE ET PHYSIOPATHOLOGIE

- 1875 : Orth fait la première description anatomo-pathologique de l'ictère nucléaire.

- 1904 : elle est complétée par Schmorl qui lui donne le nom de "Kernicterus".

  "Dépôt de pigment jaune dans l s noyaux gris centraux, noyau caudé, gyrus de l'hippocampe, noyaux sub-thalamiques, noyaux du plancher du IVe ventricule, olives inférieures et noyau dentelé du cervelet".

  Mais l'étiologie était inconnue.

- 1944 : Landsteiner et Wiener l'associent à l'incompatibilité foeto maternelle.

- en dehors de la maladie hémolytique, Vaughan (1946) et Pearson (1947) en rapportent chacun 2 cas.

- 1950 : Aidin et Corner ont des séries plus importantes et peuvent dégager certains caractères communs avec l'incompatibilité foeto-maternelle :
  - ictère cutané
  - hyperbilirubinémie
  - signes neurologiques
  - séquelles neuropsychiques

  mais l'ictère survient au 6ème jour ou lieu du 4ème.

- Il fut étudié en Grande-Bretagne par M. Crosse et Meyer, en France par Sacrez (1952), Rossier et Michelin (1955).

Du point de vue thérapeutique :

- en 1925 Hart a utilisé pour la première fois l'exsanguino-transfusion chez un nouveau-né atteint d'ictère grave.

- la technique de l'exsanguino-transfusion a été décrite 4 ans auparavant par Robertson qui l'avait employée dans le traitement des brûlures graves chez les enfants.

- 1946 : technique et résultats se succèdent concernant l'exsanguino-transfusion : Wallerstein, Wiener.

- 1947 : Diamond simplifie le traitement en décrivant une technique par injections et saignées alternées au moyen d'un cathéter introduit dans la veine ombilicale.

- 1947 : Bessis fait la première exsanguino-transfusion en France.

- 1952 : Mollison et Walker font la preuve de l'efficacité de l'exsanguino-transfusion chez des enfants atteints de maladie hémolytique. Les enfants traités ont un taux de mortalité de 13% contre 27% pour ceux qui ort eu une simple transfusion.

- Armittage et Mollison précisent que cette différence est due à la diminution de fréquence de l'ictère nucléaire.

- Sacrez (1951-1954) étudie 14 ictères nucléaires avec incompatibilité foeto maternelle et 14 sans isoimmunisation et écrit :

"Ainsi l'ictère nucléaire sans isoimmunisation n'est pas une affection exceptionnelle, sa fréquence est diversement appréciée par les auteurs mais sa prédilection pour le prématuré est soulignée par tous. Ce souci d'associer étroitement le prématuré et l'ictère nucléaire se retrouve jusque dans le choix des termes employés dans les différents articles pour désigner l'affection : "Kernicterus and prematurity" "Ictère nucléaire et prématurité" "Kernicterus bei Frühgenburten".

- Rossier et Michelin (1956) à propos de 10 cas d'ictère nucléaire du prématuré :

  - survenue presque exclusive chez des prématurés de très petit poids.
  - ictère après 24 h.
  - signes nerveux retardés après un intervalle libre de 1 à 5 jours.
  - durée prolongée de l'évolution 5 à 8 jours et même plus.
  - absence d'incompatibilité Rh - ABO et absence d'érythroblastose.

PHYSIOPATHOLOGIE

Le pigment jaune déposé dans les noyaux gris centraux au cours de l'ictère nucléaire est identifié par Cole et Lathe (1957) comme le pigment de la bilirubine donnant à la réaction de Van den Bergh une réponse indirecte. Cette pigmentation coïncide avec une hyperbilirubinémie elle aussi indirecte.

METABOLISME DE LA BILIRUBINE

1954 : Schmid aux U.S.A.

1955 : Billing et Lathe en Grande-Bretagne démontrent que la bilirubine indirecte est une bilirubine libre et la bilirubine directe une mono ou diglucuro conjuguée qui n'est soluble que dans les milieux aqueux alors que la première ne l'est que dans les solvants organiques et possède de ce fait une grande affinité pour les lipides.

La glycuro conjugaison a lieu dans les cellules hépatiques ; l'acide glucuronique est formé à partir de l'acide uridine di-phospho-glucuronique sous l'action d'une glucuronyl-transférase.

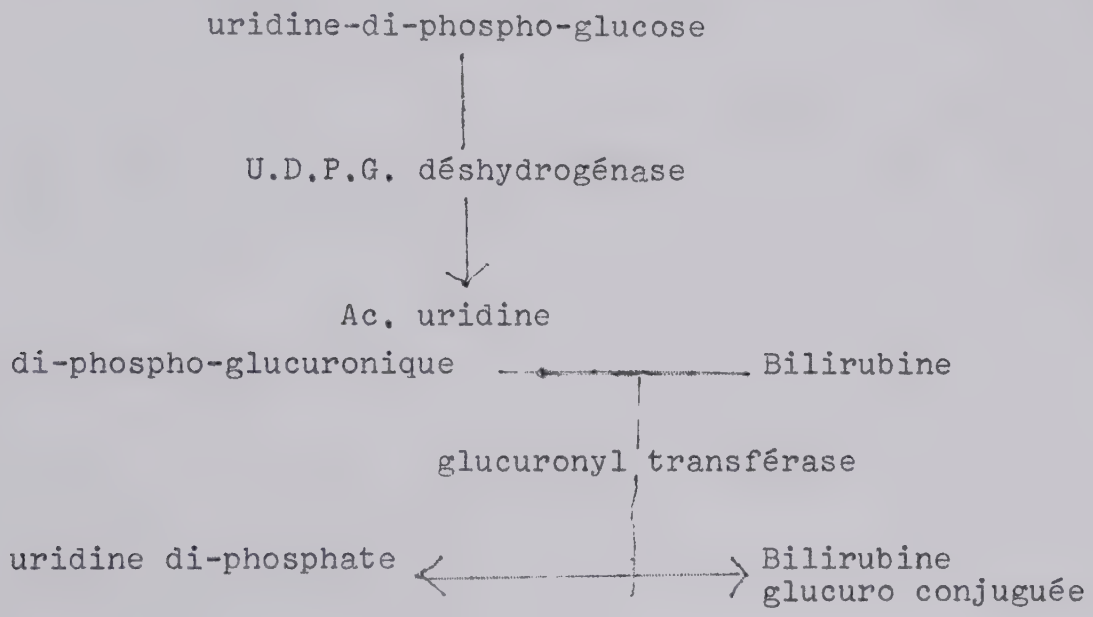


Schéma d'après Billing et Lathe .

Or de nombreux travaux ont montré l'immaturité hépatique du prématuré, Lelong, Rossier, Alagille et Marchand (1955) Hottinger (1956) avec hypoprotéinémie et déficit enzymatique.

La bilirubine dérivée en abondance de l'hémoglobine ne peut être ni métabolisée, ni éliminée dans les urines car elle n'est pas hydrosoluble et elle s'accumule dans le sang.

Elle franchit les barrières cellulaires d'autant plus facilement qu'étant non liée aux protéines elle est plus diffusible. Son caractère de liposolubilité peut expliquer par ailleurs son affinité pour les régions riches en lipides que sont les noyaux gris centraux où elle agit comme un poison cellulaire,

L'exsanguino-transfusion apparaissait jusqu'à présent comme le seul traitement qui entraînait une chute notable et durable du taux de bilirubine dans le sang. Elle évitait ainsi de façon à peu près certaine la constitution d'un ictère nucléaire.

Diverses méthodes sont actuellement à l'étude : la photothérapie, l'injection d'albumine et d' ACTH, le traitement par les barbituriques.

III - RESUME DES OBSERVATIONS

Sur les 47 enfants présentant une hyperbilirubinémie et traités par exsanguino-transfusion à la naissance 24 ont répondu à la convocation :

- une étude de leur développement a été faite,
- et ils ont été soumis à un examen clinique.

Selon le schéma suivant :

I - Etapes du développement :

- premier sourire
- tient sa tête
- tient assis
- premières dents
- fermeture de la fontanelle
- marche seul
- premiers mots
- premières phrases
- propreté . le jour
  . la nuit
- antécédents pathologiques.

II - Bilan actuel

A) Neurologique

1 - fonction motrice

- système pyramidal
- système extra pyramidal

- dystonie athétosique
- crises convulsives

2 - sensibilité

- superficielle
- profonde

3 - fonctions sensorielles

- vision
- audition : des tests simples sont faits. L'accent est mis en particulier sur les réactions de l'enfant à la parole humaine et à d'autres sons familiers.

4 - fonctions mentales

- langage
- intelligence
- affectivité et comportement
- scolarité

5 - Examens complémentaires.

B) Examen clinique

- poids et taille
- coeur
- poumons
- digestif
- génital

Les observations sont rapportées selon un ordre chronologique et seules les anomalies de l'interrogatoire ou de l'examen sont notées.

- Abréviations employées :

PN = poids de naissance
ET = exsanguino-transfusion
B = taux de bilirubine dans le sang
GR = globules rouges
PC = périmètre cranien

Tous les enfants ont un test de Coombs négatif et un test de Munk Andersen négatif.

1) CHANTAL P.

- terme : 7 mois 1/2 cri immédiat
- PN : 2,020 Kg
- ictère: le 2ème jour durée : 10 jours
- 2 ET : - 5e jour B = 196 mg/l poids : 1,775 kg
  - 6e jour B = 192 mg/l poids : 1,750 kg
- signes de gravité : hépatomégalie à 2 travers de doigt, apnées avec cyanose du 5e au 10e jour, hypertonie le 5e jour, augmentation rapide du périmètre cranien : 37 cm avec hypertrophie de la moitié postérieure du crâne. Examen neurologique normal ainsi que la radiographie du crâne et du rachis et le fond d'oeil.
- infection à 111 Bh
- anémie : 2, 336 M GR à 7 semaines : 1 transfusion

- Développement : tient assise (7 mois) marche (14 mois) premiers mots (1 an) énurésie nocturne irrégulière de 3 à 7 ans au moment de la naissance de sa soeur.

- Bilan à 8 ans
  - périmètre cranien : 54 cm (PC normal à 8 ans : 51,8 cm) mais examen neurologique normal
  - céphalées le soir sans troubles oculaires
  - est actuellement en classe de 8ème : bonne élève
  - cyphose et grosses amygdales.

2) FRANCK G.

- à terme, cri immédiat
- PN : 4,280 Kg
- ictère : le 2e jour
- 1 ET : 3e jour B = 230 mg/l poids: 3,9 kg
- signe de gravité : discrète hypertonie

- Développement : marche à 12 mois

- Bilan à 7 ans 1/2
  - pas d'anomalie neurologique
  - aime beaucoup s'amuser
  - en classe 11ème A : rendement moyen.

3) FREDERICA L.

- terme : 8 mois 1/4
- PN : 2,4 Kg
- ictère : 2e jour durée 7 jours
- 1 ET : 4e jour B = 196 mg/1 poids : 2,1 kg
- signes de gravité : hépatomégalie à 2 travers de doigt, agitation.
- recherche d'un déficit en glucose 6 phosphate déshydrogénase négative .
- angiomes de la paupière supérieure et de la région occipitale.

- Développement : marche à 14 mois, énurésie nocturne chez elle.

- Bilan à 7 ans :
  - examen neurologique normal
  - est en cours préparatoire
  - enfant capricieuse.

4) CLAIRE T.

- terme : 7 mois cri immédiat - cyanose
- PN : 2 Kg
- ictère : 12e heure durée 9 jours
- 1 ET : 5e jour B = 202 mg/1 poids : 1,7 kg
- signes de gravité : hépatomégalie (2 cm) oedèmes (2e et 3e jour) agitation (5e au 8e jour)
- anémie : 3,050 M GR à 6 semaines : 2 transfusions

- Développement : tient assise à 5 mois, marche à 14 mois, premiers mots à 13 mois.
- antécédents : petite anémie à 3,5 M GR

- Bilan à 5 ars 1/2
  - pas d'anomalie neurologique
  - est à l'école maternelle : s'intéresse aux jeux mais elle est un peu lente - timide
  - angiomes nuque et jambe gauche.

5) OLIVIA V.

- terme : 7 mois 1/2
- PN : 1,960 Kg
- ictère : 3e jour durée 10 jours
- 2 ET : 5e jour B = 184 mg/l poids : 1,750 kg
  6e jour B = 182 mg/l poids : 1,725 kg
- signes de gravité : apnées du 4e au 9e jour, légèrement hypertonique, manteau d'arlequin le 7e jour.
- angiomes de la tête et de la nuque
- anémie : 3,010 M GR à 5 semaines : 1 transfusion

- Développement : tient assise (8 mois 1/2) marche (14 mois) premiers mots (11 mois)

- Bilan à 6 ans
  - examen neurologique normal
  - est en cours préparatoire : bon sens de l'observation
  - enfant gaie, très éveillée.

6) LEILA B.

- à terme Apgar à 10
- PN : 2,260 Kg
- ictère : le 2e jour durée . 9jours
- 1 ET : 5e jour B = 212 mg/l poids : 2,080 kg
- signes de gravité : hépatomégalie, pôle inférieur de la rate perçu, hypertonie des membres inférieurs du 5e au 7e jour.

- Développement : tient assise (3 mois) marche (8 mois)

- Bilan à 4 ans
  - pas d'anomalie neurologique
  - est en maternelle : s'intéresse aux jeux.
  - poids : 10,3 kg taille : 88 cm (normale : 1 m)
  Devant la petite taille on demande un âge osseux : 2 points carpiens au lieu de 4 (âge osseux de 2-3 ans) mais les radiographies de la hanche et du genou sont normales pour 4 ans. La taille des parents : 1,62 m et 1,40 m.
  - rétrécissement sous mammaire avec évasement thoracique inférieur : auscultation pulmonaire normale.

7) RENALD G.

- terme : 8 mois Apgar à 10
- PN : 2,2 Kg
- ictère : 2e jour durée 17 jours
- 1 ET : 5e jour B = 210 mg/l poids : 2,025 kg
- signes de gravité : discrète hypotonie des membres et du rachis le 5e jour
- hernie inguinale droite

- Développement : marche (16 mois) premiers mots (1 an)

- Bilan à 4 ans
  - examen neurologique normal
  - est en maternelle
  - examen psychologique normal

8) PHILIPPE A.

- terme : 7 mois Apgar à 10 - cyanose face et extrémités
- PN : 2,220 Kg
- ictère : 3e jour durée 9 jours
- 1 ET : 5e jour B = 210 mg/l poids : 1,980 kg
- signes de gravité : oedèmes des membres inférieurs et du scrotum, encombrement respiratoire (1e-2e jour) cyanose en

buvant (13e jour) trémulations (2e jour)
- anémie : 3 M GR à 5 semaines

- Développement : tient assis (6 mois) marche (16 mois) premiers mots (1 an)

- Bilan à 4 ans
  - pas d'anomalie neurologique ou psychique
  - est en maternelle
  - tendance à la constipation.

9) ANNE D.

- terme : 8 mois 1/2 Apgar à 10
- PN : 3,420 kg
- ictère : 2e jour
- 1 ET : 5e jour B = 228 mg/l pcids : 3,1 kg
- signes de gravité : splénomégalie, spasmes respiratoires diaphragmatiques.
- recherche d'un déficit en glucose 6 phosphate déshydrogénase et pyruvate kinase : négative.

- Développement : tient assise à 7 mois, marche à 13 mois

- Bilan à 4 ans
  - pas d'anomalie neurologique
  - est en maternelle
  - enfant très gentille.

10) ABDELRAMANE B.

- terme : 7 mois Apgar à 10
- PN : 2,120 Kg
- ictère : 3e jour durée 7 jours
- 1 ET : 5e jour B = 212 mg/l poids = 1,925 kg

- signes de gravité : oedème et cyanose de la face (1er au 3e jour) bosse séro-sanguine - hypertonie (4e jour).
- anémie : 2,6 M GR à 5 semaines : 3 transfusions.

- Développement : tient assis à 5 mois et marche à 9 mois

- Bilan à 3 ans 1/2
  - examen neurologique normal
  - très bonne adaptation à la maternelle.

11) LAURENT M.

- à terme Apgar à 10
- PN : 4 kg
- ictère : 17ème heure
- 2 ET : 3e jour B = 220 mg/l poids : 3,680 kg
  7e jour B = 210 mg/l poids : 3,710 kg
- signes de gravité : hépatomégalie à 1 travers de doigt et hypertonie des membres (6e au 9e jour) sans opisthotonos ni anomalies du cri, ni signes oculaires.

- Développement : marche à 17 mois, énurésie nocturne

- Bilan à 3 ans 1/2
  - examen neurologique normal
  - est en maternelle : s'intéresse aux jeux
  - enfant agité.

12) ASCENSION A.

- terme : 8 mois 1/2 Apgar à 10
- PN : 2,850 Kg
- ictère : 3e jour
- 1 ET : 4e jour B = 216 mg/l poids : 2,560 kg
- signes de gravité : hépatomégalie à 1 travers de doigt, céphalhématome droit.

- Développement : tient assise (6 mois) marche (18 mois) premiers mots (8 mois)

- Bilan à 3 ans 1/2
  - pas d'anomalie neurologique
  - est en maternelle
  - enfant coléreuse.

13) SANDRINE M.

- terme : 8 mois 1/3 Apgar à 10
- PN : 3,630 Kg
- ictère : 24ème heure
- 1 ET : 4e jour B = 228 mg/1 poids : 3,150 kg
- signes de gravité : hépatomégalie, splénomégalie.
- placenta : petits grains calcaires blanc jaunâtres nombreux et régulièrement disséminés. A l'examen histologique : ils siègent au niveau des septas et dans les zones de nécrose ischémique des villosités.
- la recherche d'un déficit en glucose 6 phosphate déshydrogénase et pyruvate kinase est négative.

- Développement : tient assise (6 mois) marche (13 mois) premiers mots (9 mois)

- Bilan à 3 ans 1/2
  - examen neurologique normal
  - est en maternelle : s'intéresse aux jeux
  - enfant coléreuse
  - grosses amygdales mais propres

14) NICOLAS A

- terme : 6 mois 1/2 siège décomplété - cri immédiat
- PN : 1,250 Kg
- ictère : 2ème jour durée 13 jours
- 1 ET : 6e jour B = 212 mg/1 poids : 1,1 kg

- signes de gravité : pauses respiratoires (2e 3e et 8e jour) trémulations, hypotonie le 9ème jour qui a régressé en 5 jours.
- anémie : 3 M GR à 9 semaines : 2 transfusions

- Développement : tient assis (8 mois) marche (18 mois) premiers mots (18 mois) énurésie nocturne.

- Bilan à 3 ans 3 mois
  - strabisme interne
  - difficultés de prononciation (f-s)
  - est à l'école maternelle
  - enfant turbulent, coléreux, de caractère très opposant
  - courbe staturo pondérale normale.

15) VALERIE R.

- à terme Apgar à 10 aspect post mature
- PN : 2,3 Kg
- ictère : 2ème jour durée 7 jours
- 1 ET : 3e jour B = 178 mg/l poids : 2,1 kg
- pas de signes de gravité

- Développement : tient assise (7 mois) marche (11 mois) premiers mots (6 mois)

- Bilan à 3 ans
  - examen neurologique normal
  - est à l'école maternelle
  - enfant très jalouse de sa petite soeur, nerveuse, colères fréquentes.

16) NATHALIE B.

- terme : 7 mois 1/2 siège complet
- PN : 2,320 Kg
- ictère : 2ème jour durée 13 jours
- 1 ET : 6ème jour B = 232 mg/l poids : 2,050 kg

- signes de gravité : pauses respiratoires avec cyanose (6ème jour) nombreuses mais courtes apnées en cours d'exsanguino-transfusion surtout en début d'échange, hématome du sterno-cléido-mastoïdien à gauche avec paralysie du plexus brachial gauche.
- anémie : 2,850 M GR à 3 semaines : 1 transfusion

- Développement : tient assise à 4 mois, marche à 15 mois premiers mots à 8 mois

- Bilan à 2 ans
  - pas d'anomalie neurologique
  - s'intéresse aux jeux
  - à la radiographie pulmonaire : image latéro-trachéale gauche : probablement un gros thymus.

17) FABRICE P.

- terme : 7 mois 1/2 Apgar à 10, petite hémorragie du cordon
- PN : 2,1 Kg
- ictère : 2ème jour
- 1 ET : 5ème jour B = 240 mg/l poids : 1,860 kg
- pas de signes de gravité
- le 25e jour : hypothermie à 34° avec vomissements et paleur d'étiologie : refroidissement ou infection à colibacille 111 B_4
- anémie : 3,2 M GR à 5 semaines : 1 transfusion

- Développement : tient assis (6 mois) marche (1 an) premiers mots (18 mois)

- Bilan à 2 ans
  - examen neurologique normal
  - enfant nerveux

18) JABIEL G.

- terme : 7 mois 1/2

- PN : 2,240 Kg
- ictère : 3e jour durée 9 jours
- 1 ET : 4e jour B = 180 mg/l poids : 2,050 kg
- signes de gravité : hépatomégalie à 1/2 travers de doigt

- Développement : tient assis (8 mois) marche (16 mois) premiers mots (14 mois) absence de propreté diurne et nocturne (18 mois)

- Bilan à 18 mois
  - perte de connaissance et chute après des pleurs : spasme du sanglot ? l'électroencéphalogramme est normal.
  - l'enfant s'intéresse aux jeux.

19) LAURENCE P.

- terme : 7 mois 3/4 Apgar 7 à 1' et 9 à 5'
- PN : 2,440 kg
- ictère : 1er jour durée 9 jours
- 2 ET : 3e jour B = 212 mg/l poids : 2,230 kg
  5e jour B = 188 mg/l poids : 2,230 kg
- signes de gravité : trémulations (3e jour) hypotonie discrète (5e jour)
- anémie : 3,2 M GR à 3 semaines : 1 transfusion

- Développement : tient assise (10 mois) tient debout (1 an) ne marche pas (1 an) premières dents (7 mois)
- antécédents : anémie à 3,020 M GR (4 mois) : 1 transfusion

- Bilan à 1 an
  - examen neurologique normal
  - pleurs fréquents
  - teint carotinémique - 6 dents

20) CHRISTOPHE M.

- terme : 7 mois 1/2
- PN : 2,370 Kg
- ictère : 2e jour durée 6 jours
- 1 ET : 4e jour B = 188 mg/l poids : 2,020 kg
- signes de gravité : hypotonie des membres inférieurs le 4ème jour.
- éruption généralisée acnéiforme le 13e jour surtout cuir chevelu et thorax
- anémie : 3,260 M GR à 4 semaines : 1 transfusion

- Développement : tient assis à 5 mois - marche à 1 an - premiers mots à 15 mois

- Bilan à 17 mois
  - pas d'anomalie neurologique
  - début du langage
  - a un sommeil agité

21) OLIVIER C.

- terme : 7 mois
- PN : 1,1 Kg

cri spontané après désobstruction

aspect de retard de croissance intra utérin mais pas de difficultés respiratoires ou neurologiques.

- ictère : 2ème jour
- 1 ET : 5e jour B = 194 mg/l poids : 1,025 kg
- pas de signes de gravité.
- tuméfaction sus orbitaire droite sous cutanée : lipome ou kyste sébacé ?
- anémie : 2,850 M GR à 8 semaines : 3 transfusions

- Développement : à 8 mois ne tient pas encore assis, n'a pas de dents

- Bilan à 8 mois
  - examen neurologique normal PC = 41,5 cm
  - poids : 6,7 kg taille : 62 cm
  - régression de la tuméfaction sus orbitaire droite mais elle persiste encore.

22) ASTRID T.

- terme : 6 mois Apgar à 9
- PN : 1,120 Kg
- ictère : 2e jour durée 20 jours
- 1 ET : 5e jour B = 186 mg/1 poids : 920 g
- lampe bleue du 5e au 10e jour
- signes de gravité : hypotonie globale, oedèmes aux cuisses (2e jour)
- anémie : 2,9 M GR à 7 semaines : 5 transfusions

- Développement : premier sourire (5 mois) tient sa tête (8 mois) premiers mots (7 mois)

- Bilan à 8 mois
  - tonus normal mais persistance du grasping aux mains et aux orteils. Donc petit retard de maturation du système nerveux.
  - poids : 6,940 kg taille : 66,5 cm

23) PAOLO N.

- terme : 8 mois Apgar à 10
- PN : 2,4 kg
- ictère: 3e jour durée 11 jours
- 1 ET : 8e jour B = 208 mg/1 poids : 2,2 kg
- signes de gravité : un peu hypotonique et réflexe de Moro un peu faible.

- Développement : tient sa tête (3mois) ne tient pas assis à 6 mois

- antécédents : hospitalisé à 2 mois 1/2 pour déshydratation avec perte de connaissance.

- Bilan à 6 mois
  - examen neurologique normal : fontanelle normale, PC = 41 cm
  - poids : 6,130 kg taille : 62 cm
  - important érythème fessier sec

24) CARLO P.

- terme : 6 mois 3/4 siège décomplété Apgar à 10
- PN : 2,240 Kg
- ictère : 3e jour durée 6 jours
- 1 ET : 5e jour B = 208 mg/l poids : 2,010 kg
- pas de signes de gravité
- anémie : 3,7 M GR à 4 semaines : 1 transfusion

- Développement : tient sa tête (3 mois)

- Bilan à 4 mois
  - persistance du grasping des orteils, fontanelle normale, PC = 42 cm
  - poids : 5,440 kg taille : 58,5 cm

23 enfants n'ont pas répondu à la convocation.

EXAMEN A LA NAISSANCE

25) KAREN G.

- terme : 8 mois
- PN : 1,8 kg
- ictère: 2e jour durée 10 jours
- 1 ET : 3e jour B = 194 mg/l poids : 1,750 kg
- signes de gravité : apnée le 7e jour, cyanose le 11e jour

- anémie : 3,660 M GR à 5 semaines : 1 transfusion

26) FABRICE C.

- terme : 7 mois cri immédiat
- PN : 1,850 kg

insuffisance hormonale durant la grossesse et rupture de la poche des eaux à 5 mois 1/2

- ictère : 2e jour durée 11 jours
- 1 ET : 6e jour B = 222 mg/l poids : 1,6 kg
- signes de gravité : oedèmes (3e au 5e jour) pauses respiratoires et cyanose (1er, 7e et 11e jour) trémulant - mouvements cloniques, yeux en coucher de soleil (20e et 25e jour)
- anémie : 2,8 M GR à 6 semaines : 1 transfusion
- troubles de la déglutition : gavages impossibles
- infection à pyocyanique (5e jour)
- hernies inguinales droite et gauche
- développement psycho-moteur retardé

27) MICHEL D.

- terme : 8 mois cri immédiat
- PN : 2,5 kg
- ictère : 4e jour
- 2 ET : 5e jour B = 212 mg/l poids : 2,2 kg
  6e jour B = 213 mg/l poids : 2,1 kg
- signes de gravité : hypothermie à 34°6 avec refus d'alimentation (5e jour) hypotonie
  à la ponction lombaire (5e jour) : hémorragie méningée
- anémie : 2,130 M GR (5e jour)

28) CLAIRE P.

- terme : 7 mois
- PN : 1,9 kg
- ictère : 2e jour durée 10 jours
- 1 ET : 4e jour B = 180 mg/l poids : 1,640 kg

- signes de gravité : oedèmes (1er 2e jour) un peu hypotonique (4e jour) sans autre anomalie nerveuse.
- anémie : 3 M GR à 6 semaines : 1 transfusion
- petit angiome de la face latérale gauche du cou tubéréreux
- examen de sortie : normal

29) LEILA L.

- terme : 7 mois liquide teinté - cyanose généralisée
- PN : 1,6 Kg
- ictère : 2e jour presque flamboyant durée 11 jours
- signes de gravité : hépatomégalie à 1 travers de doigt, babinski et triple retrait, bon cri, discrète incurvation du tronc à la mobilisation
- ramollissement cranien postéro-supérieur gauche entraînant un petit aplatissement du crâne.
- staphylocoque doré à la coproculture
- examen de sortie : normal

30) ISABELLE H.

- terme : 7 mois 1/3 Apgar à 10
- PN : 2,420 Kg
- ictère : 3e jour durée 10 jours
- 1 ET : 7e jour B = 234 mg/l poids : 2,060 kg
- signesde gravité : hypertonie axiale intermittente
- examen de sortie, normal

31) MICHELINE P.

- terme : 8 mois Apgar à 10
- PN : 2,040 Kg
- ictère : 3e jour durée 14 jours
- 1 ET : 8e jour B = 236 mg/l poids : 1,850 kg
- signes de gravité : pôle inférieur de la rate perçu (7e jour)
- anémie : 3,250 M GR à 6 semaines
- découverte à la coproculture : pyocyanique (4 semaines)
- examen de sortie : normal

32) JOSE M.

- terme : 7 mois Apgar à 10, liquide fétide - sanguinolent
- PN : 1,720 Kg
- ictère : 2e jour durée 11 jours
- 3 ET : 3e jour B = 192 mg/1 poids : 1,580 kg
  4e jour B = 236 mg/1 poids : 1,520 kg
  5e jour B = 208 mg/1 poids : 1,475 kg
- signes de gravité : hépatomégalie à 1 travers de doigt (5e jour) splénomégalie : 1/2 cm (3e jour) céphalhématome et manteau d'arlequin (4e 8e et 11e jour) cyanose des extrémités et apnées (4e 6e jour) agitation - hypertonie - opisthotonos et les yeux en coucher de soleil (5e jour)

33) THIERRY V.

- terme : 7 mois Apgar à 10
- PN : 2,260 Kg
- ictère : 3e jour durée 8 jours
- 1 ET : 5e jour B = 198 mg/1 poids : 2,050 kg
- signes de gravité : hépatomégalie à 1 travers 1/2 de doigt cyanose et trémulations (2e jour) hypotonie (8e jour)

34) ELISABETH D.

- terme : 7 mois Apgar à 10
- PN : 1,780 Kg
- ictère : 3e jour durée 13 jours
- 1 ET : 6e jour B = 203 mg/1 poids : 1,610 kg
- signes de gravité : oedème palpébral (1e 1er jour) pauses respiratoires (8e jour) hypertonie globale modérée.

35) IDALINA E.

- terme : 8 mois 1/3 Apgar à 10
- PN : 2,360 Kg
- ictère : 2e jour durée 12 jours

- 1 ET : 6e jour B = 210 mg/1 poids : 2,120 kg
- signes de gravité : cyanose (1er jour)
  le 7e jour : hypertonie hypocalcémique post-exsanguino-transfusion (calcémie : 74 mg/1)
- examen de sortie : normal

36) FERNAND C.

- à terme Apgar à 5 : 1' et à 10 : 3' siège décomplété
- PN : 2,480 Kg
- ictère: 2e jour durée 13 jours
- 1 ET : 4e jour B = 220 mg/1 poids : 2,3 kg
- pas de signes de gravité
- hématome du sterno-cléido-mastoïdien lors de l'accouchement.

37) NATIVIDAD D.

- terme : 7 mois Apgar à 3 : 1' et à 5 : 5'
- PN : 2,220 Kg
- respiration lente, irrégulière (5 apnées) cyanose - hypotonie
- ictère: 2e jour durée 10 jours
- 1 ET : 4e jour B = 192 mg/1 poids : 1,975 kg
- signes de gravité : oedèmes (1er 2e jour) pauses respiratoires (4e 7e jour) agitation (3e au 6e jour)

38) DANIEL D.

- terme : 7 mois Apgar à 7 : 1' et à 7 : 5'
- PN : 2,2 Kg
  enfant rosé, geignard
- ictère : 3e jour durée 9 jours
- 2 ET : 5e jour B = 210 mg/1 poids : 1,960 kg
  7e jour B = 214 mg/1 poids : 1,9 kg
- signes de gravité : hépatomégalie à 1 travers de doigt, oedèmes (1er au 3e jour) cyanose (1er au 4e jour) pauses respiratoires (6e 7e jour) hypotonie globale modérée et quelques trémulations aux membres supérieurs

- anémie : 2,8 M GR à 4 semaines : 1 transfusion
- examen de sortie : normal.

- Réponse au questionnaire
  - tient assis (8 mois) marche (14 mois) premiers mots (8 mois)
  - actuellement : 3 ans 1/2
  - est à la maternelle : s'intéresse aux jeux

39) YANN B.

- terme : 7 mois 3/4 Apgar à 10
- PN : 2,3 Kg
- ictère : 3e jour durée 11 jours
- 2 ET : 5e jour B = 188 mg/l poids : 2,020 kg
  7e jour B = 200 mg/l poids : 2,050 kg
- signes de gravité : oedèmes de la racine des cuisses : notables et durs - hypertonie
- anémie : 2 transfusions (23e et 36e jour)

40) MARIA F.

- terme : 7 mois Apgar à 10
- PN : 2,1 Kg
- ictère : 2e jour durée 13 jours
- 2 ET : 5e jour B = 264 mg/l poids : 1,8 kg
  6e jour B = 208 mg/l poids : 1,820 kg
- signes de gravité : hépatomégalie avec un débord de 2 cm (6e jour) crise de cyanose avec encombrement (1er jour) hypotonie (6e jour)
- anémie : 2,480 M GR à 7 semaines : 1 transfusion
- examen de sortie : normal à part une petite hernie ombilicale.

41) ANNE-MARIE B

- terme : 7 mois 1/2 Apgar à 10
- PN : 2,2 kg

- ictère : 4e jour
- 1 ET : 5e jour B = 212 mg/l poids : 1,920 kg
- signes de gravité : cyanose palmo-plantaire (1er 2e jour) pauses respiratoires (4e 5e et 8e jour) trémulations (1er jour).
- anémie : 2,9 M GR à 5 semaines : 1 transfusion

42) ERIC M.

- terme : 6 mois 3/4 cri à 3 minutes - bon tonus - liquide sanguinolent (accident de la voie publique 4 jours auparavant)
- PN : 1,720 Kg
- ictère : 2e jour durée 12 jours
- 1 ET : 5e jour B = 204 mg/l poids : 1,560 kg
- signes de gravité : hépatomégalie à 1 travers 1/2 de doigt, apnées (3e 5e et 11e jour) trémulations (2e et 3e jour).
- coproculture : colibacille 111 B_4 (27e jour)
- anémie : 2 transfusions à 6 et 8 semaines.

- <u>Réponse au questionnaire</u> :
  - tient assis (8 mois) marche (18 mois) premiers mots (1 an)
  - actuellement : 28 mois
  - s'intéresse aux jeux.

43) ERIC M.

- terme : 7 mois Apgar à 10
- PN : 1,680 Kg
- ictère : 4e jour durée 5 jours
- 1 ET : 6e jour B = 204 mg/l poids : 1,440 kg
- signes de gravité : oedèmes (1er au 3e jour) trémulations (1er jour)
- anémie : 1 transfusion à 6 semaines
- oedème généralisé avec hydrocèle à 6 semaines
- examen de sortie : hernie inguinale droite.

44) MARIE-BEATRICE D.

- terme : 7 mois Apgar à 9 bon cri
- PN : 2,480 Kg
- ictère : 2e jour durée 6 jours
- 1 ET : 6e jour B = 202 mg/l poids : 2,230 kg
- signes de gravité : hépatomégalie avec un débord de 2,5 cm.

45) CHRISTOPHE H.

- terme : 7 mois
- PN : 1,980 Kg

  cri immédiat mais gémissement permanent et troubles respiratoires.
- ictère : 3e jour durée 10 jours
- 1 ET : 6e jour B = 242 mg/l poids : 1,625 kg
- signes de gravité : oedèmes (1er et 2e jour) pauses respiratoires (2e et 5e au 7e jour) hypertonie notable - trémulant facilement.
- anémie : 2,7 M GR à 4 semaines : 1 transfusion

- Réponse au questionnaire :
  - tient assis (8 mois) marche (12 mois) premiers mots (12 mois)
  - actuellement âgé de 16 mois
  - s'intéresse aux jeux
  - pas de convulsions.

46) DAVID M.

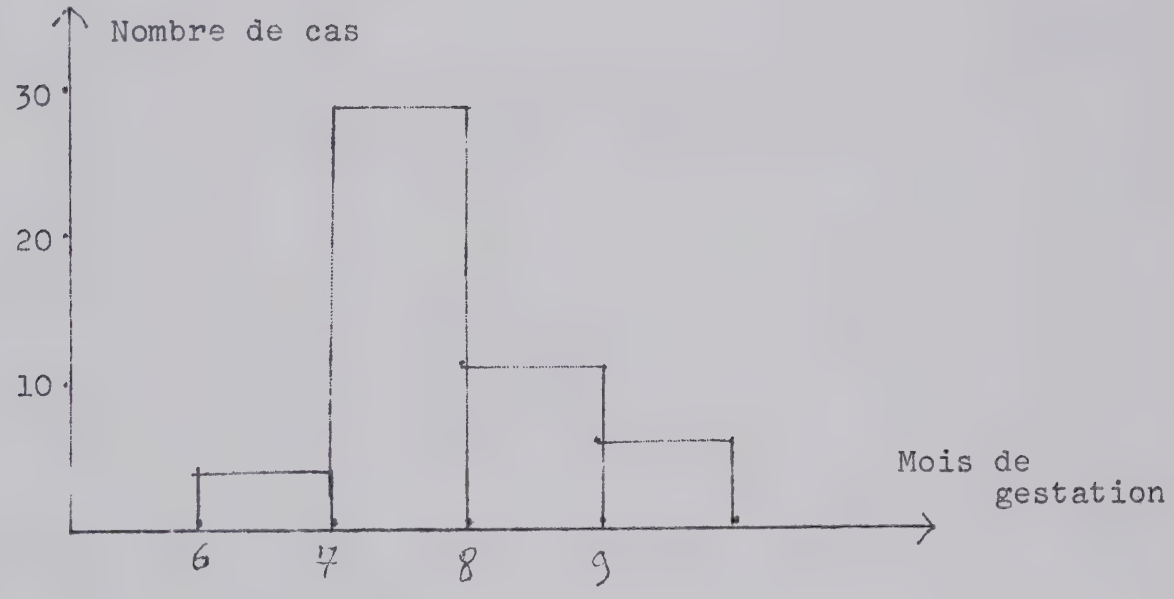
- terme : 7 mois
- PN : 2,2 Kg
- ictère : 3e jour
- 1 ET : 6e jour B = 208 mg/l poids : 1,920 kg
- signes de gravité : oedèmes (1er au 3e jour)
- infection de l'ombilic
- coproculture : staphylocoque.

47) BRUNO B.

- terme : 7 mois Apgar à 10
- PN : 1,880 Kg
- ictère : 3e jour durée 11 jours
- 1ET : 6e jour B = 192 mg/l poids : 1,580 kg
- signes de gravité : oedèmes sous-cutanés généralisés (1er jour) trémulations - hypotonie modérée (6e jour)
- déformation de la voûte du crâne : dépression pariéto-frontale droite
- hypocalcémie : 80 mg/l (4e jour) 88 mg/l (5e jour)

IV - ANALYSE DES OBSERVATIONS

1 - LE TERME

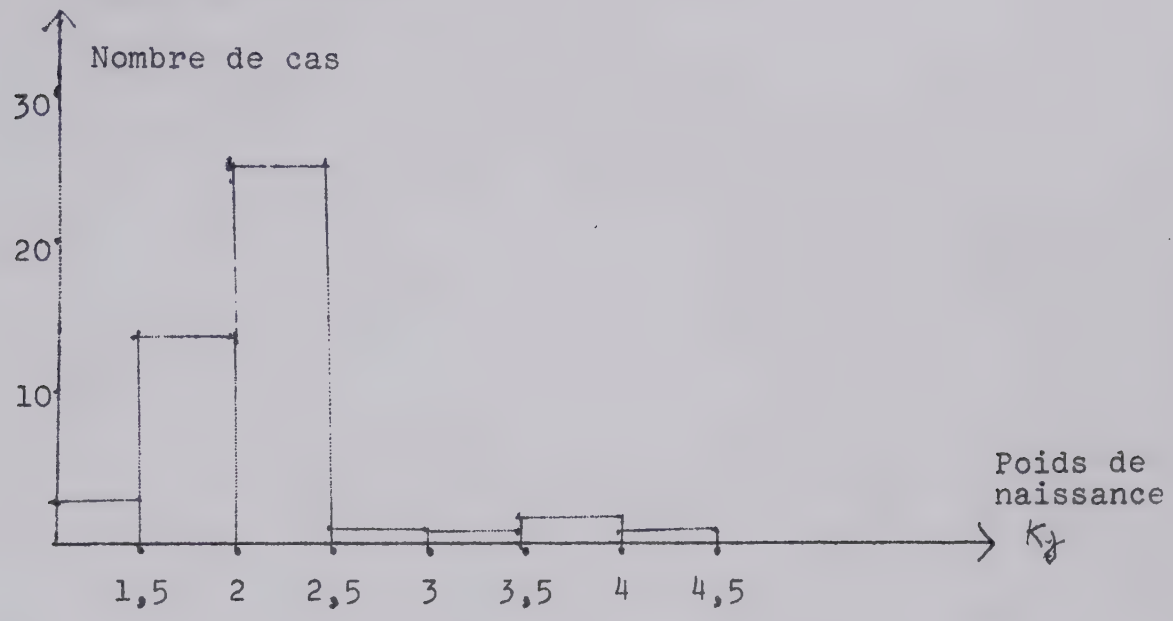


notre étude comprend :

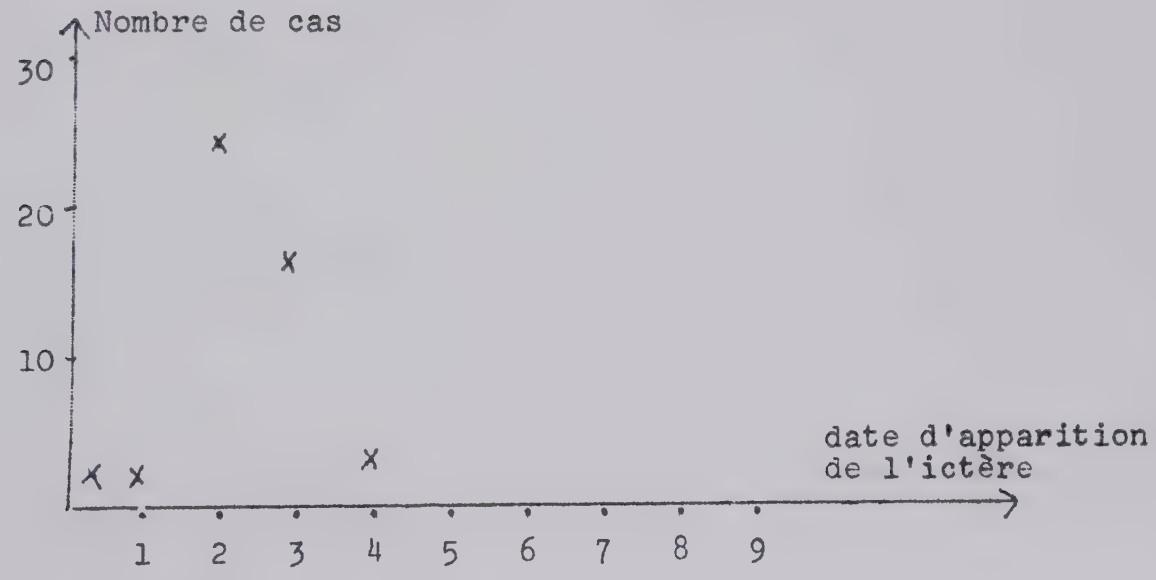
- 5 enfants à terme
- 42 enfants prématurés avec un maximum entre 7 et 8 mois de gestation.

Ceci confirme la notion bien connue de la grande fréquence de l'ictère d'étiologie indéterminée chez le prématuré qui présente une immaturité hépatique.

2 - LE POIDS DE NAISSANCE



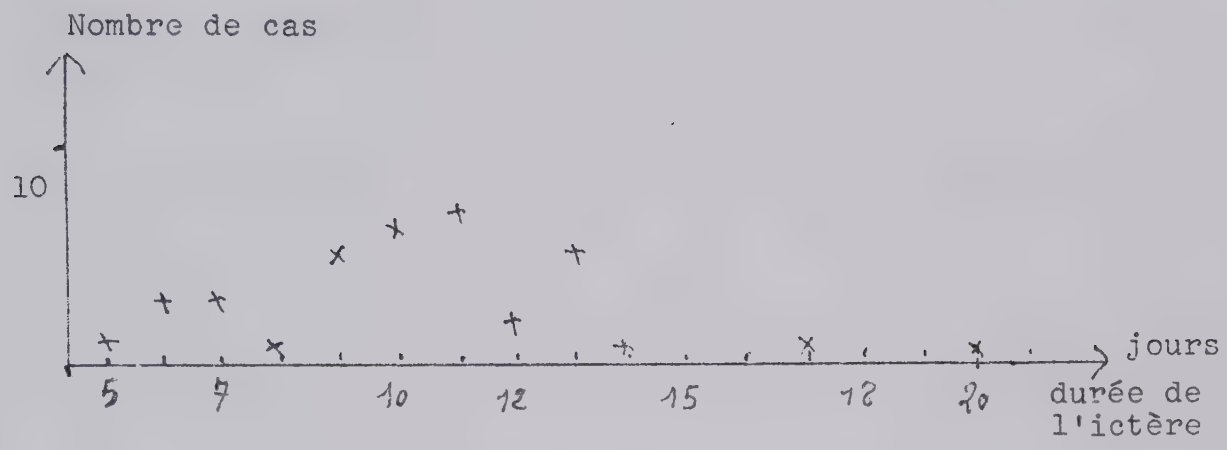
3 - L'ICTERE



Dans le plus grand nombre de cas, l'ictère apparaît le 2ème

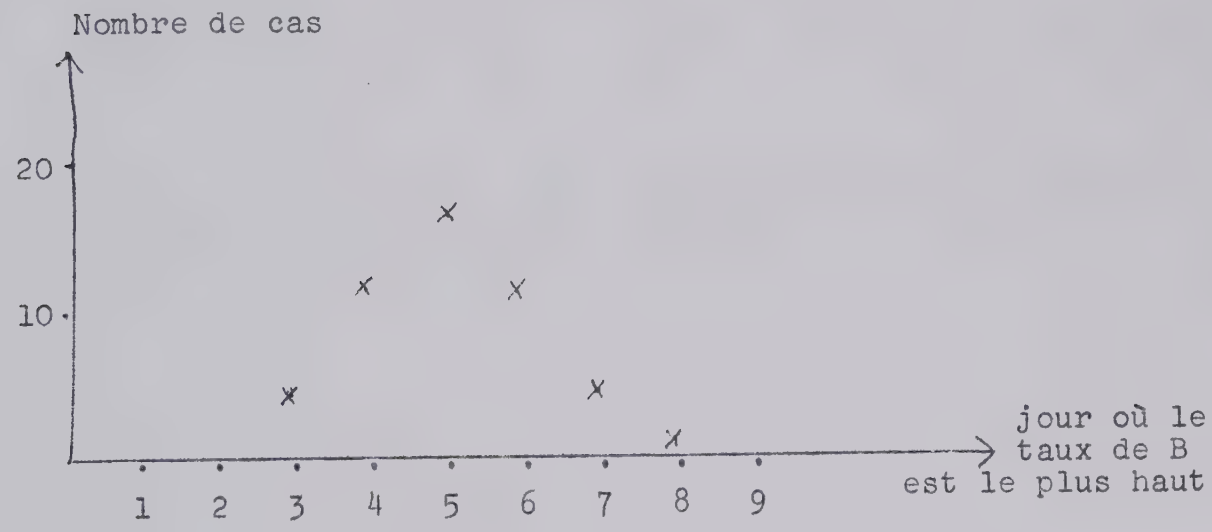
ou le 3ème jour et non avant la 24ème heure comme dans la maladie hémolytique.

- durée de l'ictère



La durée de l'ictère varie de 5 jours à 20 jours avec un maximum à 11 jours.

- date où le taux de bilirubine est le plus haut

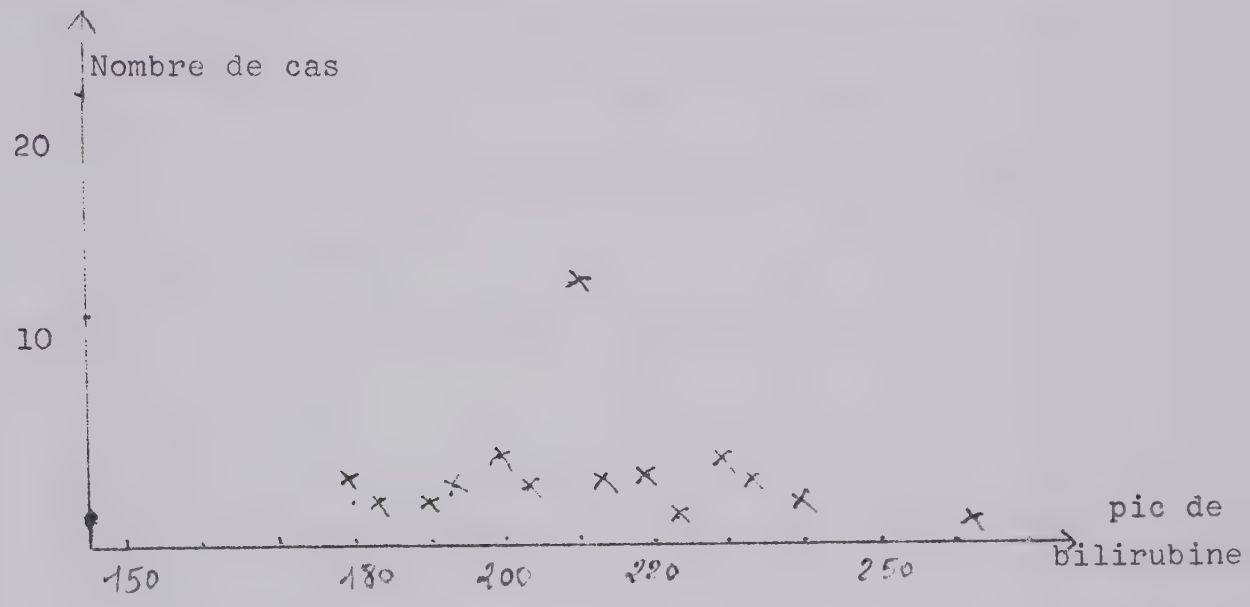


Le pic de la bilirubine se situe entre le 3ème et le 8ème jour de la vie avec un maximum le 5ème jour.

- 1960 d'après Killander le pic de la bilirubine ne se situe jamais avant le 3ème jour et après le 9ème jour.

- Hsia et Allen (1953) le situent le 4ème jour et Vine (1954) le 4ème ou 5ème jour. Pour Mary Crosse le jour critique est le 6ème jour.

- taux de la bilirubine avant l'exsanguino transfusion



Le pic de bilirubine est compris entre 180 mg/l et 265 mg/l avec un maximum à 210 mg/l.

4 - SIGNES DE GRAVITE DE L'ICTERE

- soit A : les enfants ayant répondu à la convocation
- soit B : les enfants n'ayant pas répondu à la convocation

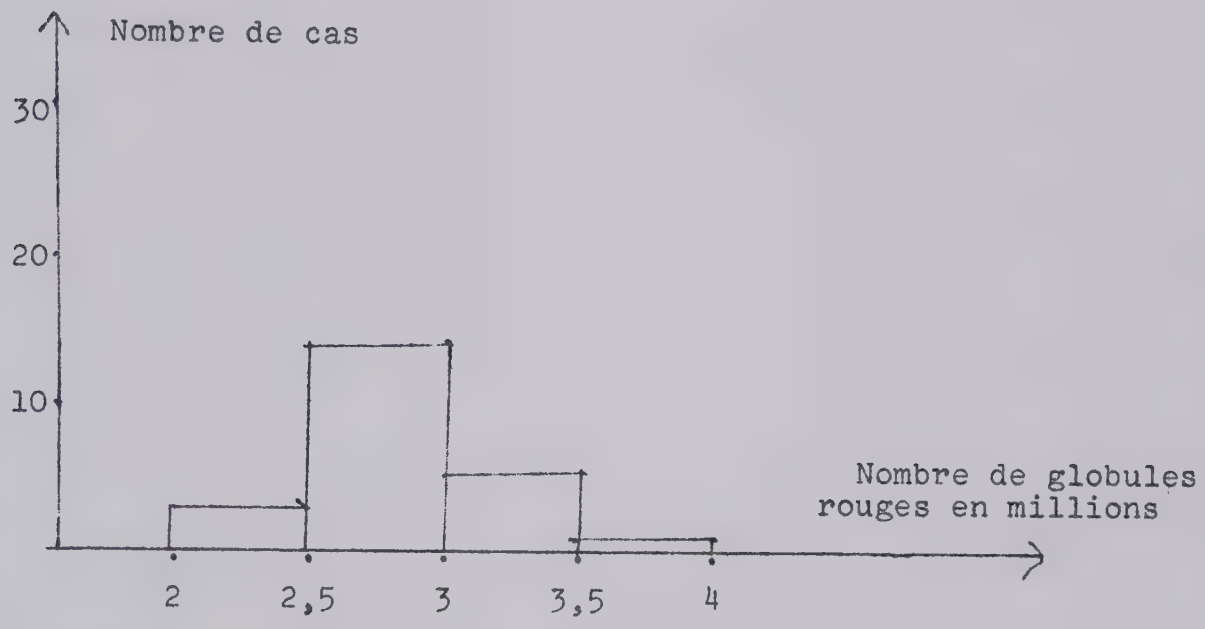
S I G N E S	A (24 enfants)	B (23 enfants)
hépatomégalie	8	7
splénomégalie	3	2
oedèmes	4	10
troubles respiratoires :		
- apnées et cyanose	5	9
- cyanose	1	3
troubles nerveux :		
- hypertonie	6	4
- hypotonie	6	6
- agitation	2	2
- trémulations	3	8
- yeux en coucher de soleil	0	2
- babinski et triple retrait	0	1
- opisthotonos	0	2
- PL : hémorragie méningée	0	1
- céphalhématome	1	0
- hématome du sterno-cléido-mastoïdien	1	1
- bosse séro-sanguine	1	0

Une différence apparaît entre les 2 groupes :

- A : pas de signes d'ictère nucléaire
- B : - plus fort pourcentage de troubles respiratoires à type de cyanose et d'apnées.

- signes neurologiques évocateurs d'ictère nucléaire :
yeux en coucher de soleil (observation 26)
opisthotonos, babinski et triple retrait (observation 29)
opisthotonos, et yeux en coucher de soleil (observation 32)

5 - L'ANEMIE



- En 1969 Boissière, Cagnat et Hermet : la fréquence de l'anémie chez le prématuré est de 38% et chez le prématuré exsanguiné sans incompatibilité : 83%

- Dans notre étude : 23 enfants sur 42 prématurés ont présenté une anémie.

- c'est une anémie normochrome
- passant par un maximum vers la 5ème 6ème semaine (28e au 49e jour de la vie)
- d'intensité : 2,5 à 3 M de globules rouges
- de réparation spontanée mais accélérée par les transfusions s'il y a une chute brutale des globules rouges ou si la reprise de l'érythropoïèse tarde à se manifester (fin du 2ème mois).

- Apparition vers 4 mois d'une anémie tardive liée à la carence ferrique.

V - L'EXSANGUINO-TRANSFUSION

Elle fut pratiquée par le centre de transfusion sanguine de l'hôpital Saint-Antoine.

Sur les 47 enfants :
- 36 ont eu 1 exsanguino-transfusion
- 8 ont eu 2 exsanguino-transfusions
- 1 a eu 3 exsanguino-transfusions

A - METHODE

1 - dosage de la bilirubinémie

par la méthode de Mallois et Evelyn

2 - sang utilisé

- sang recueilli sur solution ACD : 60 à 70 ml de solution ACD pour 400 ml de sang.
- les inconvénients suivants sont liés à la solution conservatrice :

- anémie secondaire du fait de la dilution du sang
- pH très bas : 6,6 à 6,8
- charge en citrate avec alcalose secondaire
- très riche en sucre dextrose pouvant entraîner une hypoglycémie réactionnelle au bout de quelques heures.

- On essaie d'y remédier par :
- réchauffement du sang à la température ambiante avant son emploi,
- sang le plus frais possible : recueilli depuis moins de 3 jours,
- calcium : selon la tolérance cardiaque de l'enfant, pouvant aller jusqu'à 1,5 à 2 g. En moyenne : 1 g soit une ampoule de 10 ml à 10% de gluconate de calcium,

- Chez l'enfant de groupe A, B ou AB à qui on fait une exsanguino-transfusion avec du sang du groupe O on injecte systématiquement les substances de Witebski dans le but de neutraliser les anticorps naturels anti A ou anti B.

3 - quantité de sang utilisée

- masse sanguine de l'enfant mult pliée par 2 ou 3 selon les circonstances,

- 1 flacon de donneur contient : 350 à 500 ml de sang, en moyenne 400 ml.

- chez un enfant de petit poids il est préférable de n'utiliser qu'un flacon pour diminuer les risques de transmission d'hépatite.

- chez un enfant de 3 kg : 2 flacons seront employés.

4 - technique

Mise au point par Diamond aux Etats-Unis, Bessis et Buhot en France la technique alternative utilisant la veine ombilicale devint rapidement le mode d'exsanguino-transfusion le plus utilisé.

Le cathétérisme de la veine ombilicale permet l'abord de la veine cave inférieure et du confluentporto-cave où le débit

sanguin important facilite la saignée.

- Après section du cordon ombilical, on introduit aseptiquement un cathéter qui est relié à une seringue à 3 voies en plastique similaire à celle de Tzanck :

1 - veine ombilicale
2 - bocal de rejet
3 - flacon du donneur

La substitution sanguine se fait par soustraction et injection de paliers de 10 ml de sang.

Dans notre étude la voie ombilicale a pu être réutilisée pour la 2ème et 3ème exsanguino-transfusions.

- L'enfant est réchauffé en cours d'intervention par une lampe à infra-rouge.

- et il est oxygéné.

5 - durée de l'exsanguino-transfusion

- en moyenne : 30 à 45 minutes pour une exsanguino-transfusion de 500 à 600 ml de sang.

- si un seul flacon est injecté : moins de 30 minutes
- si deux flacons : plus de 45 minutes.

6 - médicaments

- pas de prémédication
- antibiotiques systématiques qui doivent répondre à plusieurs critères :

- ne pas entrer en compétition avec la glycuro-conjugaison
- avoir un large spectre
- ne pas donner de troubles secondaires.

L'association Pénicilline (100 à 200.000 U/kg) et Colistine (50.000 U/kg) a été le plus souvent employée pour une durée de

5 jours.
Parfois l'Ampicilline a été utilisée seule.

7 - surveillance clinique en cours d'intervention

- coloration de la peau
- respiration
- rythme du coeur
- cri
- aspect du sang retiré.

L'apparition de : gémissements, d'agitation, de modifications du faciès font ralentir ou momentanément suspendre l'exsanguino-transfusion.

B - INCIDENTS DUS A L'EXSANGUINO-TRANSFUSION (ET)

1 - mortels

La mortalité due à l'exsanguino-transfusion varie avec les auteurs : 0,1 à 15% avec un maximum de fréquence entre 1 et 2%.

L'importance de cet écart s'explique en partie par la différence des critères concernant la durée de la phase post opératoire où la mort peut être attribuée à l'exsanguino-transfusion.

- Morales (0,5% sur 356 ET 2 morts par arrêt cardiaque.
- Jablonski en 1962 (1,5%) sur 283 ET 6 morts dont 4 sont dues à l'ET : 3 sont des prématurés et il souligne l'importance des facteurs préexistants tels le faible poids de naissance, les infections.
- Mary Crosse (1,7%
- Gallo en 1964 (5,4%)
- Waters (9,8%)

De nombreux facteurs interviennent :

- importance de l'état clinique avant l'intervention
- étiologie de l'ictère
- pose d'une indication adéquate
- personnel expérimenté et centre spécialisé
- surveillance clinique et électrocardiographique en cours d'intervention.

2 - arrêt de l'exsanguino-transfusion

- à cause de sévères complications cliniques : arythmie cardiaque, arrêt cardiaque ou respiratoire, cyanose, collapsus: 2,1% d'après Panagopoulos (1966).

- ou de difficultés techniques : impossibilité de retirer du sang (0,3%).

3 - fréquence des malaises durant l'exsanguino-transfusion sans interruption : 0,8% d'après Panagopoulos (1966) : rôle de l'hypocalcémie.

4 - exceptionnellement

- accidents traumatiques et infectieux

. Walker et Mollison :
  - perforation de la veine ombilicale avec hémopéritoine.
  - thrombophlébite des membres avec septicémie à staphylocoque.
. David : embolies gazeuses et ruptures spléniques
. Hépatites infectieuses

- accidents hémorragiques : David (1957-1958) 3 cas.

5 - tardifs

- hypertension portale
- possibilité d'immunisation aux différents éléments antigéniques apportés par le sang : Stiehm et Fudenberg ont prouvé l'existence dans un pourcentage élevé d'enfants exsanguinés d'anticorps anti δ .

Dans notre étude :

- aucun cas mortel
- observation 16 : de nombreuses mais courtes apnées en début d'échange ont nécessité le ralentissement et non l'arrêt de l'exsanguino-transfusion.
- observation 35 ; le lendemain de l'exsanguino-transfusion enfant très agité - hypertonique - opisthotonos : membres en extension, tête en arrière, pas de signes oculaires : pas de coucher de soleil.
  Calcémie le jour même : 74 mg/l

Donc hypertonie hypocalcémique post exsanguino-transfusion qui a régressé sous traitement (1 g de gluconate de calcium).

C - INDICATIONS

En présence d'un nouveau-né ictérique on est obligé de mettre en balance les risques de lésions cérébrales dues à l'hyperbilirubinémie avec les risques propres à l'exsanguino-transfusion.

1 - Chez les enfants à terme

Parmi les Scandinaves : un certain nombre ont cherché à démontrer au cours de ces dernières années l'inutilité de l'exsanguino-transfusion en l'absence d'incompatibilité, le risque dû à l'intervention elle-même serait plus grand que celui résultant des lésions nerveuses liées à l'hyperbilirubi-

némie.

- dès 1957 Bickel suggère de réserver l'exsanguino-transfusion aux seuls cas avec signes neurologiques.

- 1959 : Mores ne trouvait pas de séquelles neurologiques à 54 enfants dont le taux de bilirubine dépassait 200 mg (19 à 250 mg et 9 à 300 mg) et concluait à l'inutilité de l'exsanguino-transfusion. Les dosages de bilirubine par la méthode de Jendrasick donnent des chiffres assez élevés, d'où l' inocuité des taux observés.

- 1960 : Killander : seule indication une atteinte précoce de 250 - 300 mg/l.

- 1961 : Trolle insiste sur le grand nombre d'exsanguino-transfusions faites sans nécessité et sur le rôle d'autres facteurs : telles la rapidité d'ascension du taux de bilirubine et la prolongation de l'ictère.

- 1961 : Bjure fait une étude comparative avec un recul de 2-3 ans entre 3 groupes d'enfants :

  . 83 enfants avec B > 200 mg/l sans traitement
  . 30 enfants avec B > 200 mg/l et ET
  . lot témoin sans ictère.

  Il n'observe aucune différence significative entre les 3 groupes, ceci plaidant en faveur de l'abstention thérapeutique. 2 enfants appartenant à 2 groupes différents ont des séquelles neurologiques mais ils présentaient une souffrance néonatale. Il conclut à la nécessité d'une exsanguino-transfusion quand l'hyperbilirubinémie n'est pas isolée.

- 1963 Killander : préconise l'abstention thérapeutique jusqu'à 250 mg/l

- de même pour Vest, par contre Sussman élève le seuil à 300 mg.

- A l'opposé de cette tendance libérale les Anglo-Saxons ont une attitude classique :

Allen " Nous ne sommes pas de l'avis de certains qui laisseraient sans soin un enfant ictérique simplement parce qu'il ne présente pas d'incompatibilité et, en ce qui nous concerne, nous pratiquons une exsanguino-transfusion dans un ictère sévère quelque soit son étiologie aux alentours de 200 mg. Ceci, parce que sans connaître l'exacte signification d'un taux donné de bilirubine nous n'en savons pas moins qu'il est toxique".

- Entre ces deux tendances Mac Kay propose en 1964 une attitude moyenne entre l'abstention thérapeutique et l'intervention systématique à un taux donné. Il fait remarquer l'extrême rareté des ictères nucléaires chez un nouveau-né à terme en dehors de l'incompatibilité Rh ou ABO.

- Une hyperbilirubinémie isolée avec un examen clinique bon il préconise un seuil de 280 - 300 mg/l.

- En cas de signes neurologiques : c'est l'examen clinique qui sera le plus important.

Pour Mac Kay il y a possibilité de réversibilité partielle des lésions neurologiques si l'exsanguino-transfusion est faite immédiatement, ce qui n'est pas prouvé.

2 - Chez les prématurés

Une corrélation entre l'hyperbilirubinémie et les signes neurologiques est difficile à établir.

- Shiller et Silvermann : ont examiné à l'âge de 3 ans 110 prématurés présentant 20 séquelles neurologiques de type variable sans aucun rapport avec le taux de bilirubine. Des enfants avec des taux élevés n'ont aucune séquelle.

- Cependant rares sont ceux qui préconisent l'abstention comme Mores et de grands écarts sont notés entre les auteurs pour définir la limite tolérable.

- 1960 : Jeandet fixe le seuil à 200 mg/l
- 1963 : Mary Crosse à 180 mg/l
- Hottinger à 210 mg/l
- 1964 : Koch revoit 100 prématurés

ceux qui ont B $<$ 200 mg/l : pas d'anomalies
ceux qui ont B $>$ 200 mg/l : 6 troubles moteurs avec de graves désordres respiratoires à la naissance.
D'où exsanguino-transfusion si le taux de bilirubine dépasse 200 mg/l et s'accompagne de troubles respiratoires.

- Dundon : niveau critique : 300 mg/l et plus bas si augmentation rapide du taux de bilirubine après le 3e jour.

- Newns et Norton (1958) : 300 mg/l et à un taux plus bas si l'enfant est léthargique irritable, s'alimente difficilement ou si la bilirubine croit rapidement le 3e ou 4e jour. Faire une 2ème ou 3ème exsanguino-transfusion si la bilirubine atteint 250 mg/l dans les 24 heures après la 1ère exsanguino-transfusion.

- Rapmund, Bowman et Harris en 1960 : critère difficile à établir et 250 mg/l apparaît une limite raisonnable.

- Mac Kay (1964) Vest (1966) :
  . hyperbilirubinémie isolée : 230 - 250 mg/l
  . si souffrance néo natale : 180 - 220 mg/l

- Wishingrad et Cornblath : 187 prématurés revus à 12 - 24 mois :

- 100 enfants avec B $>$ 180 mg/l :

. 50 ont eu une ET
. 50 aucun traitement (10 enfants B $>$ 240 mg/l)

- Les enfants exsanguinés : ne présentent pas d'ictère nucléaire mais 7 séquelles neurologiques diverses sans rapport avec une localisation aux noyaux de la base.

- Les enfants sans traitement : 1 cas d'ictère nucléaire avec B $>$ 240 mg/l, et 6 séquelles neurologiques diverses sans rapport avec un ictère nucléaire.

- Dans un groupe de 87 prématurés avec B $\leq$ 150 mg/l : pas d'ictère nucléaire et 12 séquelles neurologiques diverses sans rapport avec les noyaux gris.

Conclusion le seuil critique peut être élevé à 240 mg/l sans danger et si systématiquement une exsanguino-transfusion était faite à 200 mg/l, 20% des prématurés seraient exsanguinés. Il semble que l'un puisse prévoir des taux élevés dépassant 240 mg/l quand l'ascension de la bilirubine est précoce : supérieure à 200 mg/l entre le 3ème et 4ème jour ou 220 mg/l entre le 4e et le 5ème jour.

Ces conclusions rejoignent celles de Rossier où dans l'indication de l'exsanguino-transfusion 3 faits entrent en considération :

- la précocité de l'ascension de la bilirubine supérieure à 180 mg/l avant le 4ème jour.
- la rapidité de l'ascension par des dosages biquotidiens.
- cliniquement : le comportement de l'enfant, ses réactions,

ses réflexes archaïques et son tonus. De petits signes d'alarme : inertie - hypotonie musculaire doivent attirer l'attention.

Il situe la zone critique entre : 200 - 250 mg/l. Plus qu'à son chiffre absolu il accorde de l'importance à la rapidité de l'augmentation de la bilirubine, à sa précocité et au sens de variation d'un dosage à l'autre. Avant le 6ème jour toujours craindre la survenue d'une atteinte des noyaux gris centraux.

- Rapmund, Bowman et Harris (1960) : chez des prématurés avec un taux de B $<$ 150 mg/l : 1 ictère nucléaire sur 44 cas.

- Meyer : sur 79 cas avec B $<$ 180 mg/l : 2 ictères nucléaires.

- Shiller et Silvermann : sur 30 cas avec B $<$ 180 mg/l : 1 ictère nucléaire.

Dans notre étude l'exsanguino-transfusion fut pratiquée pour un taux de bilirubine de :

- 180 à 200 mg/l : 15 cas
- 200 à 220 mg/l : 21 cas
- 220 à 240 mg/l : 10 cas
- 265 mg/l : 1 cas

Nous avons appliqué la règle des 200 mg. La décision a dépendu de la biologie mais aussi de la clinique : la prématurité, l'anoxie, l'hypoglycémie et l'hypoprotidémie étant des facteurs qui augmentent la sensibilité des centres nerveux (d'où B $<$ 200 mg/l)

- Dans les 11 cas où B $>$ 220 mg/l :

. 7 enfants ont fait un ictère intense ayant débuté le 2ème jour et le dosage de bilirubine n'a été pratiqué que le 5ème

ou 6ème jour montrant ces chiffres élevés.

. 1 enfant qui a eu une exsanguino-transfusion le 3e jour pour B = 192 mg/l, a un taux de bilirubine le 4e jour à 236 mg/l d'où 2ème exsanguino-transfusion.

. 3 enfants ont présenté une augmentation très rapide du taux de bilirubine d'un jour à l'autre.

VI - PRONOSTIC

1 - Le Développement

- Corner (1958) : 26 prématurés traités par exsanguino-transfusion ont été examinés à l'âge de 1-2 ans :

- marche :
  - avant 18 mois : 14 cas
  - de 18 à 24 mois : 6 cas
  - ne marchant pas de 12 à 18 mois : 6 cas

- premiers mots :
  - avant 1 an : 14 cas
  - de 12 à 18 mois : 11 cas
  - ne parlant pas à 18 mois : 1 cas

(enfant avec une bonne audition, obéissant aux ordres mais très opposé à son entourage).

Il n'apparaît aucune différence significative entre le groupe traité et le groupe témoin ayant une bilirubinémie inférieure à 150 mg/l.

Dans notre étude :

- tient assis :
  - à 6 mois : 10 cas
  - de 6 à 8 mois : 8 cas
  - de 8 à 10 mois : 2 cas
  - ne tenant pas assis à 6 mois : 2 cas
  - ne tenant pas assis à 8 mois : 2 cas

- marche :
  - à 14 mois : 14 cas (dont 1 à 8 mois et 1 à 9 mois)
  - de 14 à 16 mois : 4 cas
  - de 16 à 18 mois : 4 cas

- premiers mots :
  - à 8 mois : 7 cas
  - de 8 à 12 mois : 7 cas
  - de 12 à 14 mois : 2 cas
  - de 14 à 18 mois : 3 cas

On note donc un retard dans l'acquisition de la position assise et du langage alors que la marche se fait à un âge dans les limites de la normale. Mais il faut tenir compte également de la prématurité qui joue un grand rôle dans le retard de maturation du système nerveux.

2 - A Long Terme

- En 1958 : Crosse, Wallis et Walsh examinent à l'âge d'un an 92 enfants exsanguinés : 5 présentent des signes probablement dus à l'ictère nucléaire :

  - troubles spastiques
  - retard psycho-moteur
  - convulsions
  - tendance à l' athétose
  - troubles de l'audition

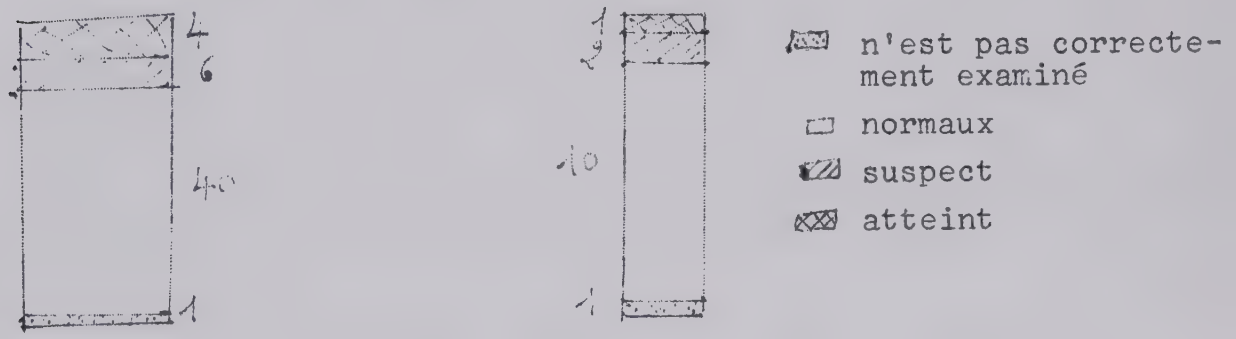
La relation entre l'hyperbilirubinémie et la perte de l'audition a été établie en 1949 par Goodhill : atteinte bilatérale et prédominant sur les hautes fréquences à l'audiogramme. Ce peut être la seule manifestation d'un ictère nucléaire passé inaperçu à la naissance (Jones - Byers et Van Praach).

- En 1961 : Bjure examine à 2 - 3 ans 113 enfants à terme ayant une bilirubinémie supérieure à 180 mg/l . Il note :

- hyperactivité avec impossibilité de rester en place et de se concentrer.
- conduite stéréotypée
- troubles du développement moteur avec retard dans l'acquisition des mouvements volontaires
- retard mental
- quotient intellectuel normal
- pas de surdité de type central mais absence d'ictère nucléaire dans la période néo natale
- 3 cas de lésions cérébrales chez des enfants ayant présenté une complication (asphyxie, présentations anormales) à la naissance.
- 6 enfants présentent des symptomes neurologiques pouvant être expliqués par une autre étiologie.

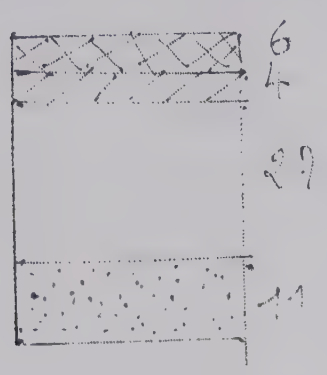
- En 1961 : Shiller et Silvermann sur 188 prématurés: 110 sont examinés à l'âge de 3 ans

- sur le plan neurologique :



51 enfants B < 180 mg/l 14 enfants B > 180 mg/l

- sur le plan psychique :



48 enfants B < 180 mg/l

16 enfants B > 180 mg/l

1/5 ème des enfants ont dessignes suspects ou définitifs de lésions cérébrales ou de retard mental bien qu'1/4 des enfants présente une bilirubinémie comprise entre 180 et 220 mg/l. Il n'y a pas d'apparente association entre l'hyperbilirubinémie et un déficit neurologique ou un retard mental. Aucun des enfants n'a présenté à la période néo natale des signes d'ictère nucléaire.

Des lésions définitives sont notées dans 9 cas :

- strabisme et paralysie des muscles extra oculaires sont le plus souvent observés,
- paraplégie spastique : 1 cas
- quadriplégie : 2 cas
- hypotonie, retard mental, troubles du comportement et de la parole, signes non spécifiques de lésion cérébrale dans les autres cas.

Il n'a pas été retrouvé de perte de l'audition.

- En 1962 : Jablonski revoit 81 enfants à l'âge de 6 mois :

. 58 avec B < 200 mg/l : 3 déficits neurologiques

. 19 avec B : 200 à 250 mg/l : pas de déficit
. 4 avec B : 250 à 300 mg/l : 1 déficit neurologique.

Il conclut que la fréquence des anomalies neurologiques n'est pas plus importante quand la bilirubinémie est comprise entre 200 et 250 mg/l qu'entre 180 et 200 mg/l. Il n'y a eu aucun cas d'ictère nucléaire à la période néo natale.

- En 1963 : Killander examine 94 enfants à terme :

- 46 ont été exsanguinés (maximum B : 260 mg/l)
- 48 sans traitement (maximum B : 272 mg/l)
  pas de signes d'ictère nucléaire.

A l'âge de 2 ans - 2 ans 1/2 : aucune différence au point de vue des anomalies neurologiques ou du développement entre les 2 groupes.

- En 1964 : Koch examine 68 prématurés à l'âge de 7 ans :

- si B $<$ 200 mg/l dans la période néo natale on ne note aucune anomalie neurologique majeure à part un retard mental.
- si B $>$ 200 mg/l : 6 des 27 enfants (22%) présentent une lésion cérébrale où l'hyperbilirubinémie est un facteur important.

- Résultats de l'examen :
  - examen physique général normal
  - urines normales
  - émail des dents normal
  - examen psychométrique : pas de corrélation linéaire

entre le taux de bilirubine et le quotient intellectuel, de même entre le poids de naissance et le quotient intellectuel

- B < 200 mg/l	43 cas	QI = 95
- B : 200 - 300 mg/l	19 cas	QI = 85
- B : 300 - 400 mg/l	6 cas	QI = 65

- examen oculaire :

- 19 (28%) ont une diminution de l'acuité visuelle
- 14 (21%) sont myopes : ils ont eu des doses excessives d'oxygène dans la période néo natale.

- test audiométrique :

- électroencéphalogrammes anormaux : 39 sur 68 (57%) à des taux différents de bilirubine. Leur signification n'a pu être élucidée.

- examen neurologique :

anomalies majeures : 1 cas B : 200 - 250 mg/l
3 cas B : 300 - 400 mg/l

2 enfants sont décédés dans la période néo natale d'ictère nucléaire.

- hémiplégie (3 cas)
- convulsions non fébriles (3 cas)
- paralysie faciale (2 cas)
- hémiparésie
- confusion de la droite et de la gauche.

- En 1967 : Ose examine 131 enfants des 157 exsanguinés :

- 109 enfants avec une incompatibilité Rh ou ABO
- 48 enfants sans incompatibilité : dont 37 à terme et 11 prématurés.

Dans le groupe sans incompatibilité : 48 enfants

- lésion cérébrale : 20 cas dont
  - hémiplégie : 9 cas
  - retard du développement : 11 cas
- 23 enfants sont normaux à tous les tests
- retard mental : 9 cas sur 39 enfants avec un taux de B $\geqslant$ 200 mg/l.

- En 1967 : Johnston examine 129 enfants à l'âge de 5 ans ayant eu une bilirubinémie supérieure à 200 mg/l dans la période néo-natale.

L'enquête fut menée par deux pédiatres, un psychiatre infantile, un pédiatre spécialisé dans les audicgrammes et un spécialiste des troubles de la parole.

Pour les audiogrammes : 95 enfants sans hyperbilirubinémie forment le groupe témoin. Ils ont reçu les mêmes doses de dihydrostreptomycine, sulfate de streptomycine et vitamine K que les autres.

- étiologie : 92 incompatibilité Rh
  26 incompatibilité ABO
  11 sans incompatibilité
- 24 sont des prématurés
- 95 ont eu une ou plusieurs exsanguino-transfusion
- 42 ont un taux de B $>$ 250 mg/l

- Résultats de l'examen :
  - perte de l'acuité auditive dans les hautes fréquences (1000 Hertz) : 7 cas
  - défaut d'audition : 3 cas
  - légère athétose : 3 cas
  - aphasie : 3 cas
  - retard mental : 1 cas

- quotient intellectuel moyen : 104,8 voisin de celui du groupe contrôle et de la population générale (Gerrard 1962)

- poids et taille normaux

- pas de signe d'hypertension portale

- un enfant ayant eu à la naissance des signes nets d'ictère nucléaire : athétose

- 11 cas suspects d'ictère nucléaire à la naissance : 9 sont normaux à l'âge de 5 ans et 2 présentent des séquelles neurologiques.

Dans notre étude : 24 enfants ont été revus en consultation :

- 1 strabisme

- 1 trouble du langage (difficulté à prononcer f.s)

- 1 retard de maturation du système nerveux : persistance du grasping des mains et des orteils à 8 mois mais le tonus est normal

- 1 petite taille mais la mère mesure 1,40 m

- 1 spasme du sanglot avec EEG normal

- 1 périmètre cranien supérieur à la normale mais bilan négatif

- 7 troubles caractériels mineurs : nervosité, agitation, inattention, opposition, apathie, colère

- pas de retard scolaire

- pas d'hypertension portale

- pas de surdité mais il n'a pas été possible de faire un audiogramme.

Nous avons beaucoup regretté que des considérations pratiques et matérielles ne nous aient pas permis de pratiquer des audiogrammes systématiques à tous nos enfants pour vérifier l'absence de troubles de l'audition dans les hautes fréquences qui ne sont pas décelables cliniquement.

Une baisse de l'acuité auditive a été recherchée par l'interrogatoire de la mère et sur l'étude des réactions de l'enfant à la voix de l'examinateur et à des sons familiers.

- Aucune anomalie neurologique majeure n'a été retrouvée. Mais les enfants ayant présenté des signes suspects d'ictère nucléaire à la naissance n'ont pas répondu à la convocation. Plusieurs avaient changé d'adresse.

Ceci nous amène à souligner la faiblesse de notre travail qui est commune à toutes les études rétrospectives et qui est représentée par l'impossibilité de retrouver après quelques années un certain nombre de sujets sur lesquels portait l'enquête. Il y a tout lieu de penser que c'est dans ce groupe que sont les enfants les plus handicapés.

VII - DISCUSSION THERAPEUTIQUE

Il existe une grande divergence selon les auteurs dans l'estimation du taux limite de bilirubine nécessitant l'exsanguino-transfusion pour éviter la survenue d'un ictère nucléaire.

Waters et Porter ont proposé un autre critère en s'appuyant sur la physiopathologie.

Dans le plasma la bilirubine est liée à l'albumine (Odell) mais si survient une augmentation importante de bilirubine ou une diminution de l'albumine plasmatique ou un état d'acidose on voit apparaître une fraction de la bilirubine qui n'est pas liée à l'albumine. C'est cette fraction qui passe la barrière hémoméningée, se fixe sur le cerveau à cause de son lipotropisme et il peut apparaître un ictère nucléaire.

Partant de ces données Waters et Porter (1961) ont mesuré la quantité d'albumine non saturée grâce à la phénol-sulfone phtaléine (PSP)

Ces auteurs estiment que si le taux d'albumine non saturée exprimée en μg de PSP par ml de sérum est supérieur à 50 il n'y a aucun risque d'ictère nucléaire même si la bi-

lirubinémie est supérieure à 200 mg. Par contre si la bilirubinémie est inférieure à 200 mg et si le taux de l'albumine non saturée est inférieur à 50 µg il y a risque d'ictère nucléaire.

Ils ont fait une étude statistique portant sur 150 enfants avec B : 100 à 400 mg/l :

- aucun signe nerveux chez les 120 enfants dont la capacité de fixation de la PSP > 50 µg/l bien que 68 enfants avaient B > 200 mg/l.

- 6 ictères nucléaires chez 30 enfants dont la capacité de fixation de la PSP < 50 µg/ml. 4 de ces ictères nucléaires PSP < 25 µg/ml et 2 B < 200 mg/l.

- Par contre Lucey (1967) : sur 93 enfants avec B : 200-520 mg/l 11 cas d'ictère nucléaire. La capacité de fixation de la PSP mesurée quand les signes étaient apparus : supérieure à 100 µg/ml. La méthode à la PSP appelle donc des réserves.

- Waters et Porter ont décrit une autre méthode dite de l'H.B.A.B.A. Avec cette technique :

  - si le pH est normal et même si B > 200 mg/l quand le taux d'albumine non saturée exprimée en % d' H.B.A.B.A. par ml de sérum est supérieur à 36 il n'y a pas de risque d'ictère nucléaire.

  - il y a risque d'ictère nucléaire de 6 à 16% d'H.B.A.B.A. / ml de sérum.

C'est une méthode simple, rapide mais qui a été abandonnée par le centre de transfusion de l'hôpital Saint-Antoine car elle n'a pas donné les résultats escomptés. Il s'oriente

actuellement sur le plan expérimental vers le dosage par chromatographie de la bilirubine non liée à l'albumine.

Il faudrait que divers centres indépendants confirment la valeur de la capacité de fixation de l'albumine non saturée pour que l'on puisse recommander un autre critère que le taux de bilirubine. Peut-être que la meilleure utilisation de la capacité de fixation de l'albumine sera pour les taux limites de bilirubine.

Lucey (1962) dans 2 centres hospitaliers voisins avec les mêmes critères thérapeutiques le pourcentage d'exsanguino-transfusion des prématurés s'écartait du simple au décuple. Ceci étant du aux écarts obtenus dans les dosages de bilirubine.

C'est dire la nécessité d'adopter des normes de dosage comparables dans les divers laboratoires pour obtenir une meilleure appréciation du risque d'ictère nucléaire.

D'autre part certains auteurs ont proposé des traitements pour freiner l'hyperbilirubinémie.

- Odell : injection par voie intra veineuse d'albumine plastique pour fixer une certaine quantité de bilirubine tissulaire.

- Waters et Porter enrichissent en albumine le sang utilisé pour l'exsanguino-transfusion.

- Alison : extraits de foie lyophilisé.

- Gorten : arginine pour lutter contre l'ammoniémie fréquente chez les prématurés.

- Kunzer : charbon activé par voie entérale pour fixer la bilirubine et l'éliminer.

- Mary Crosse : emploie l'ACTH chez des prématurés dès que la bilirubinémie atteint 50 mg/l : injection intramusculaire de 10 U ACTH 2 fois par jour pendant 3 jours puis 5 U ACTH 2 fois par jour les 3 jours suivants. La fréquence de l'exsanguino-transfusion passe de 17,3% à 3,6% mais risques d'infection, d'ulcérations et perforations digestives et de choc après injection.

- Rossier utilise le même schéma thérapeutique avec l'ACTH mais la 1ère injection est faite quand la bilirubinémie atteint 120 mg/l. La fréquence de l'exsanguino-transfusion passe de 19,2% à 9,6%

- le phénobarbital a été préconisé comme activateur enzymatique de la glycuroconjugaison. Mais il nécessite des doses élevées et semble agir sur la liaison de la bilirubine et de l'albumine.

- Cremer (1958) sous l'action de la lumière bleue (longueur d'onde : 420 à 450 mμ) la bilirubine subit une photooxygénation et est transformée en biliverdine et autres produits plus facilement éliminables. Il propose cette technique dans l'hyperbilirubinémie simple du nouveau né prématuré.

- La lumière bleue a été reprise par Franklin et Alison avec de bons résultats, Schneegans.

- L'enfant tout nu, les yeux bien protégés, est exposé 18 heures par jour en 3 séances de 6 heures entrecoupées d'un repos de 2 heures sous la lampe à lumière bleue.

- Ceci dès le 2ème - 3ème jour quand la bilirubinémie atteint 80 - 120 mg/l. Le traitement est poursuivi 4 à 6 jours, parfois plus. L'ictère disparaît alors en moyenne en 11 jours.

- Alison a fait une étude sur 238 prématurés et il observe en moyenne une chute de la bilirubinémie de 0,2 à 7,5 mg/heure, donc une diminution du nombre des exsanguino-transfusions. Il a associé à la photothérapie l'ACTH quand le traitement était tardif ou la lumière bleue peu active.

- P. Terrier dans sa thèse en 1969 portant sur 188 cas a observé dans les ictères sans incompatibilité une chute du nombre des exsanguino-transfusions de
  26% à 6% chez le prématuré
  66% à 6% chez le nouveau né à terme
  grâce à la lumière bleue.
  Par contre en cas d'incompatibilité il ne note pas de différence significative.

La photothérapie apparaît comme un traitement inoffensif et efficace contrairement aux substances préconisées. C'est cependant un traitement initial qui ne dispense pas d'une surveillance biologique attentive.

VIII - C O N C L U S I O N S

1 - L'exsanguino-transfusion apparaît actuellement comme le traitement préventif le plus efficace de l'ictère nucléaire.

2 - Nous avons étudié à la maternité et au centre des prématurés de Saint-Denis, 47 enfants présentant une hyperbilirubinémie sans incompatibilité. Ils ont été exsanguinés une ou plusieurs fois par le centre de transfusion sanguine de l'hôpital Saint-Antoine (55 exsanguino-transfusions).

Dans un cas (observation 22) il y a eu un traitement adjuvant : photothérapie du 5ème au 10ème jour.

La règle des 200 mg a été appliquée, mais il a été tenu compte des signes cliniques et des variations d'un dosage à l'autre du taux de bilirubinémie.

L'intervention a été bien supportée : aucun cas de mortalité n'a été observé, mais des apnées en cours d'échange (1 cas) et une hypertonie hypocalcémique après exsanguino-transfusion (1 cas).

3 - Il nous parait très important de faire remarquer que les 3 enfants qui avaient présenté des signes neurologiques d'ictère nucléaire n'ont pas été revus. Notre étude est

en effet rétrospective et comme c'est souvent le cas, c'est dans le groupe de ceux qui ne répondent pas aux lettres, que se trouvent parfois les sujets dont l'examen serait le plus intéressant.

4 - 24 enfants ont pu être suivis : leur âge varie de 8 ans à 4 mois :

- 8 de ces enfants ne présentaient aucune anomalie
- Parmi les anomalies décelées, nous avons constaté des troubles divers :

a) 7 cas de troubles caractériels mineurs : agitation, nervosité, inattention, opposition, apathie, colère.
b) 5 cas de retard moteur (position assise) dont 1 cas de persistance d'un réflexe archaïque : grasping des mains et des orteils à 8 mois.
c) 5 cas de retard du langage
d) 1 trouble de l'élocution
e) 1 strabisme
f) dans 3 autres cas, nous avons trouvé :
   - 1 petite taille
   - 1 spasme du sanglot : E.E.G. normal
   - 1 augmentation du périmètre cranien, sans signes nets d'hydrocéphalie, ni d'hypertension intra-cranienne.

Ces troubles que nous venons d'énumérer sont assez disparates. Aucun n'est vraiment spécifique et n'évoque un ictère nucléaire.

Pour certains, en particulier , les troubles caractériels, rien ne permet d'affirmer qu'ils sont imputables à l'hyperbilirubinémie néo-natale. Cependant ce genre de troubles ont été notés dans toutes les statistiques concernant les séquelles de cet état.

Pour d'autres, le rôle de l'hyperbilirubinémie néo-

natale, peut être légitimement évoqué en l'absence d'autre étiologie précise.

5 - Nous n'avons pas observé de surdité, mais il est regrettable que nous n'ayons pas systématiquement étudié l'audiogramme car la séquelle la plus fréquente est une diminution de l'acuité auditive dans les hautes fréquences qui n'est pas perceptible cliniquement.

Pour conclure, il nous parait important d'exprimer à nouveau les réserves auxquelles prête notre étude, du fait de son caractère rétrospectif et de souhaiter que puissent être entreprises des études prospectives menées par une équipe constituée de pédiatres et d'un psychiatre infantile qui permettront de mieux apprécier la gravité et la fréquence des signes d'hyperbilirubinémie.

B I B L I O G R A P H I E

1 - AIDIN (R) CORNER (B) TOVEY (C)
Kernicterus and prematurity
Lancet 1950, 258, 1153

2 - ALISON (F) MARIE (L)
La prévention de l'ictère nucléaire chez le prématuré
Annales Pediat.1966, 42, 115-118

3 - ARMITTAGE (P) MOLLISON (P.L.)
Further analysis of controlled trials of treatment of hemolytic disease od newborn
J. obst. gyn. brit. emp. 1953, 60, 605-620

4 - BESSIS (M)
La maladie hémolytique du nouveau-né
Masson éd. Paris 1947

5 - BILLING (B.H.) COLE (P.G.) LATHE (G.H.)
The excretion of bilirubin as a diglucuronid giving the direct Van den Bergh reaction
Biochimical J. 1957, 65, 774

6 - BJURE (J) LIDEN (G) REINAND (T) VESTBY (A)
A follow-up study of hyperbilirubinaemia in full-term infants without isoimmunization.
Acta Paediat Uppsala 1961, 50, 437-443.

7 - BOISSIERE CAGNAT HERMET
Anémie après exsanguino-transfusion pour ictère sans incompatibilité sanguine chez les prématurés.
Annales Pediat.1969, 45, 2246-2252

8 - BUHOT
Traitement de la maladie hémolytique du nouveau-né par exsanguino-transfusion.
Revue d'hématologie 1947, 4,2, 247.

9 - CLAIREAUX (A.E.) COLE (P.G.) LATHE (G.H.)
Icterus of the brain in the newborn
Lancet 1953, 2, 265, 1226-1230

10 - CORNER (B.D.)
Hyperbilirubinaemia in premature infants treated by exchange blood transfusion.
Pediatrics 1958, 51, 1019-1021

11 - CREMER
Influence of light on the hyperbilirubinaemia in infant
Lancet 1958, 1, 1094.

12 - CROSSE (M)
Currents problems associated with prematurity
Med. J. Aust. 1963, 2, 1009-1014

13 - CROSSE (M) MEYER (Th) GERRARD (I)
Kernicterus and prematurity
Archiv. Dis. Child. 1955, 30, 501

14 - CROSSE (M) WALLIS (P) WALSH (A)
Replacement transfusion as a mean of preventing kernicterus of prématurity
Arch. Dis. Child. 1958, 33, 403-408

15 - DAVID (G) BOREAU (Th) INGRAND (F) MAIGRET (P)
L'ictère de la maladie hémolytique du nouveau-né
XVIIème congrès de l'association pédiatrique de langue française - Montpellier Octobre 1959

16 - DIAMOND (L.K.)
Erythroblastosis foetalis or hemolytic disease of the newborn
Proc. Roy. Soc. Med. 1947, 40, 546-547

17 - GALLO (A) GALLEGOS (R) SAELZER (E)
Pronostico de la ictera pathologica del recien nacido
Rev. Child. Pediat. 1964, 34, 831-840

18 - HARRIS (R) LUCEY (J) MAC LEAN (R)
Kernicterus in premature infants associated with low concentrations of bilirubin in the plasma
Pediatrics 1958, 21, 875-882

19 - HART (A.P.)
Exsanguino-transfusion in a newborn infant
J. Pediat. 1948, 32, 760

20 - HOTTINGER (A)
Immaturité hépatique et traitement de l'ictère nucléaire du prématuré
Indian J. Ped. 1958, 25, 184

21 - HSIA (DYY) ALLEN (FH) DIAMOND (LK) GELLIS (S.S)
Serum bilirubin levels in the newborn infant
J. Pediat. 1953, 42, 277-285

22 - HUCHET BAUDELOT DAVID (G)
Ictères néo-nataux : où en est la règle des 200 mg ?
Presse médicale Paris 1967, 75, 28, 1449-1453

23 - JABLONSKI (W.J.)
Risks associated with exchange transfusion
New England J. Med. 1962, 266, 155-160

24 - JEANDET (J)
Hyperbilirubinémie dite physiologique du nouveau-né
Helv. Paediat Acta 1960, 15, 68

25 - JOHNSTON (W.H.)
Erythroblastosis foetalis and hyperbilirubinaemia
A five years follow-up with neurological, psychological and audiological evaluation.
Pediatrics 1967, 39, 88-92

26 - KILLANDER (A) MICHAËLSSON (M) MÜLLER - EBERHARD (U) SJÖLIN (S)
Hyperbilirubinaemia in full-term newborn infants
A follow up study
Acta Paediatrica 1963, 52, 481-484

27 - KILLANDER (A) MÜLLER - EBER HARD (U) SJÖLIN (S)
Indications for exchange transfusion in newborn infants with hyperbilirubinaemia not due to Rh immunization
Acta Paediatrica 1960, 49, 377-390

28 - KOCH (C.A.)
Hyperbilirubinaemia in premature infants. A follow up study
J. Pediat. St Louis 1959, 55, 23-29
1964, 65, 1-11

29 - KUNZER
A propos du traitement de l'ictère du nouveau-né par le charbon
Annales Pediat. 1964, 203, 4

30 - LELONG (M)
Ictère nucléaire du prématuré
Annales Pediat. Bâle 1956, 3, 257-262

31 - LELONG (M) ROSSIER (A) ALAGILLE (D) MARCHAND (E)
Etude fonctionnelle du foie à l'aide du complexe prothrombique et de l'électrophorèse.
Revue int. hépat. 1955, 8, 1129-1151

32 - LUCEY (JF) PHILIPPS (C.L.) UTTERBACK (JC) MAC KAY (R.J.)
A difference in the incidence of hyperbilirubinaemia among premature infants in two hospitals
Pediatrics 1962, 30, 3-11

33 - LUCEY (JF) VALAES (T) DOXIADIS (S.A.)
Serum albumin reserve PSP dye binding capacity in infants with kernicterus
Pediatrics 1967, 39, 876-883

34 - MAC KAY (R.J.)
Current status of use of exchange transfusion in newborn infants
Pediatrics 1964, 33, 763-767

35 - MEYER (T)
A study of serum bilirubin levels in relation to kernicterus and prematurity
Arch. Dis. Child. 1956, 31, 75-8o

36 - MOLLISON (P.L.) WALKER (W)
Controlled trials of the treatment of hemolytic disease of the newborn
Lancet 1952, 1, 429-433

37 - MORALES (J.B.) COY (K.L.) GARCIA (P.B.)
Neonatal hyperbilirubinaemia. A review of six years experience 1959-1964
Med. Ann. Dc. 1965, 34, 407-409

38 - MORES (A) FARGASOVA (I) MINAVIKOVA (E)
The relation of hyperbilirubinaemia in newborn without immunization to kernicterus
Acta Paediat 1959, 48, 590-602

39 - NEWNS (G) NORTON (K)
Hyperbilirubinaemia in prematurity
Lancet 1958, 2, 1138-1140

40 - ODELL (G)
The dissociation of bilirubin from albumin in clinical implication
Pediatrics 1963, 30, 613

41 - OSE (T)
Follow-up study of exchange transfusion for hyperbilirubinaemia in infants in Japan
Pediatrics Springfield 1967, 40, 2, 196-201

42 - PANAGOPOULOS (M.D.) VALAES (T) DOXIADIS (S.A.)
Morbidity and mortality related to exchange transfusions
J. of Pediatrics St Louis 1969, 74,2, 247-254

43 - RAPMUND (G) BOWMAN (J) HARRIS (R.C.)
Bilirubinaemia in non erythroblastotic premature infants
A.J. Dis. Child. 1960, 99, 604-616

44 - ROBERTSON (L,B)
Blood transfusion in severe burns in infants and young children
Canad. Med. Ass. J 1921, 11, 744-746

45 - ROSSIER (A) CALDERA (R) DAOUD (Mme) PIZZO (P)
Ictère néo-natal
Sem. hop. Annales pédiat. 1966, 42 107-114.

46 - ROSSIER (A) MICHELIN (J)
L'ictère nucléaire du prématuré sans incompatibilité
Sem. hop. Paris 1956, 42-43, 332

47 - SACREZ (R) JUIF (J.G.) NEUMANN (G) VOGEL (R)
Ictère nucléaire non érythroblastique prolongé
Réunion pédiat. de l'Est 4 décembre 1954

48 - SCHNEEGANS (E) HEUMANN (G) GEISERT (J)
Valeur de l'irradiation lumineuse de la peau dans l'hyperbilirubinémie du prématuré et du nouveau-né
Arch. franc. de Pédiat. 1964, 21, 877-884

49 - SHILLER (J.G.) SILVERMANN (W.A.)
Uncomplicated hyperbilirubinaemia of prematurity
A. J of Dis. Child. 1961, 101, 587-591

50 - STIEHM (E.R.) FUDENBERG (H.H.)
Antibodies to γ globulin in infants and children exposed to isologous γ globulin
Pediatrics 1965, 35, 229-235

51 - SUSSMANN
Hyperbilirubinaemia and kernicterus in newborn infants
Pediatrics Digest March 1964

52 - TERRIER (P)
La photothérapie dans les états d'hyperbilirubinémie libre du nouveau-né et du prématuré.
Thèse Lyon 1969

53 - TROLLE (D)
Incidence and possible relation to athetosis of neonatal jaundice of unknown etiology.
Arch. Dis Child. 1964, 39, 85-91

54 - TROLLE (D)
Discussion on the advisability of performing exchange transfusion in neonatal jaundice of unknown etiology
Acta Paediat. 1961, 50, 392-398

55 - VAUGHAN (V.C.) ALLEN (F.H.) DIAMOND (L.K.)
Erythroblastosis foetalis : further observations on kernicterus
Pediatrics 1959, 6,5, 705

56 - VEST (M)
Insuffisance de glycuro-conjugaison hépatique et hyperbilirubinémie du nouveau-né
Arch. Dis. Child. 1958, 33, 171, 473

57 - WALKER (W) MOLLISON (P.L.)
Hemolytic disease of the the newborn in England and Walles during 1953-1955
Lancet 1957 1309-1314

58 - WALLERSTEIN (H)
Treatment of severe erythroblastosis by simultaneous removal and replacement of the blood of newborn infant
Science 1946, 103, 583-584

59 - WATERS (W.J.)
Prévention of bilirubin encephalopathy
J. Pediat. 1958, 52, 559-565

60 - WATERS (W.J.) PORTER (E.G.)
Indications of exsanguino-transfusion based upon the role of albumin in the treatment of hemolytic disease of the newborn
Pediatrics 1964, 33, 749-757

61 - WATERS (W.J.) PORTER (E.G.)
Dye binding capacity of serum albumin in hemolytic disease of the newborn
A.J. Dis. Child. 1965, 102, 807
Pediatrics 1967, 70, 2

62 - WIENER (A.S.) WEXLER (I.B.)
Results of therapy of erythroblastosis with exchange transfusion
Blood 1949, 4, 1-35

56 - VEST (M)
Insuffisance de glycuro-conjugaison hépatique et hyperbilirubinémie du nouveau-né
Arch. Dis. Child. 1958, 33, 171, 473

57 - WALKER (W) MOLLISON (P.L.)
Hemolytic disease of the the newborn in England and Walles during 1953-1955
Lancet 1957 1309-1314

58 - WALLERSTEIN (H)
Treatment of severe erythroblastosis by simultaneous removal and replacement of the blood of newborn infant
Science 1946, 103, 583-584

59 - WATERS (W.J.)
Prévention of bilirubin encephalopathy
J. Pediat. 1958, 52, 559-565

60 - WATERS (W.J.) PORTER (E.G.)
Indications of exsanguino-transfusion based upon the role of albumin in the treatment of hemolytic disease of the newborn
Pediatrics 1964, 33, 749-757

61 - WATERS (W.J.) PORTER (E.G.)
Dye binding capacity of serum albumin in hemolytic disease of the newborn
A.J. Dis. Child. 1965, 102, 807
Pediatrics 1967, 70, 2

62 - WIENER (A.S.) WEXLER (I.B.)
Results of therapy of erythroblastosis with exchange transfusion
Blood 1949, 4, 1-35